

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
5 février 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/011464 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 487/04

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/002354

(22) Date de dépôt international : 25 juillet 2003 (25.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/09519 26 juillet 2002 (26.07.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
GREENPHARMA [FR/FR]; Biopole Clermont Limagne,  
F-63360 Saint Beauzire (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
BERNARD, Philippe [FR/FR]; 16, rue des Lilas,  
F-18800 Farges-en-Septaine (FR). RABOISSON, Pierre  
[FR/FR]; 26, rue de la Chênaie, F-67201 Eckbolsheim  
(FR). JOSEPH, Benoît [FR/FR]; Résidence les Tamaris,  
Appartement 624, 36, rue des Antonins, F-69100 Villeur-  
banne (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

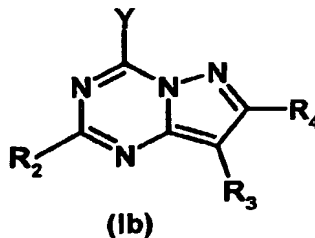
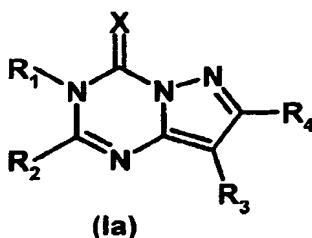
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLO[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES AND THEIR ANALOGUES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME, USE THEREOF AS MEDICINE AND METHODS FOR PREPARING SAME

(54) Titre : NOUVELLES PYRAZOLO[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINES SUBSTITUÉES ET LEURS ANALOGIQUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, UTILISATION À TITRE DE MÉDICAMENT ET PROCÉDES POUR LEUR PRÉPARATION



general formulae (Ia) and (Ib).

(57) Abstract: The invention concerns novel substituted pyrazolo[1,5-A]-1,3,5-triazine derivatives and some of their structural analogues, and their therapeutic uses, more particularly for preventing and treating pathologies involving central and/or peripheral neuronal degeneration. The invention also concerns methods for preparing same and novel synthesis intermediates. The compounds of the invention correspond more particularly to

(57) Abrégé : L'invention concerne notamment de nouveaux dérivés de pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines ainsi que certains de leurs analogues structuraux et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour la prévention et le traitement de pathologies impliquant une dégénérescence des neurones centraux et/ou périphériques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement aux formules générales (Ia) et (Ib).



*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**NOUVELLES PYRAZOLO[1,5-A]-1,3,5-TRIAZINES SUBSTITUEES ET  
LEURS ANALOGUES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES  
CONTENANT, UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET PROCEDES  
POUR LEUR PREPARATION**

5

L'invention a pour objet de nouveaux dérivés capables notamment d'augmenter la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques donc aptes à être utilisés à titre de médicament humain ou vétérinaire, leurs procédés de préparation ainsi que les intermédiaires nécessaires à la synthèse.

10 Dans les conditions physiologiques, les neurites (dendrites et axones) permettent aux neurones d'effectuer un grand nombre de connections avec des neurones voisins. Ces neurones au travers des synapses, peuvent transmettre des messages par l'intermédiaire de messagers ou de neurotransmetteurs tels que les catécholamines, des aminoacides ou des peptides. Lorsque ces connections entre  
15 neurones se réduisent, suite à une mort cellulaire ou à une dégénérescence due à l'âge, à des maladies, des désordres ou des traumatismes, les capacités mentales du sujet peuvent gravement être altérées.

Le monoxyde de carbone qui est notamment produit par une enzyme, la hème oxygénase, fonctionne comme un neurotransmetteur et est capable d'induire, après  
20 diffusion dans une cellule, la production d'un second messenger cellulaire : le guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Cette induction de GMPc est réalisée par l'intermédiaire d'une guanylate cyclase dépendante du monoxyde de carbone. Par ailleurs, le GMPc, tout comme l'AMPc, est dégradé par une famille d'enzymes, les phosphodiesterases (PDE), divisée en au moins 11 groupes. Les inhibiteurs de  
25 PDE, en ralentissant la dégradation du GMPc et de l'AMPc, augmentent ou maintiennent le taux de GMPc et d'AMPc dans les cellules et en prolongent leurs effets biologiques.

Il est établi que l'augmentation des taux intracellulaires de GMPc entraîne une modification de nombreuses activités cellulaires, et notamment de la synthèse et  
30 de la libération de plusieurs facteurs neurotrophiques endogènes (neurotrophine et pléiotrophine) ainsi que d'autres facteurs neuronaux qui peuvent induire, favoriser ou modifier une grande variété de fonctions cellulaires notamment la croissance et la communication cellulaire.

Les facteurs neurotrophiques sont des molécules qui exercent une très grande variété d'effets biologiques et stimulent le développement et la différenciation des neurones, le maintien de l'intégrité cellulaire et qui sont nécessaires à la survie et au développement des neurones. Plus particulièrement, les facteurs neurotrophiques permettent de prévenir la mort neuronale et de stimuler la croissance des neurites ainsi que de diminuer les potentiels de membrane, rendant le neurone plus réceptif aux signaux cellulaires. Les facteurs de croissance peuvent également changer la potentialisation à long terme des neurones induisant une augmentation de la plasticité neuronale et permettant d'augmenter les facultés cognitives et mentales.

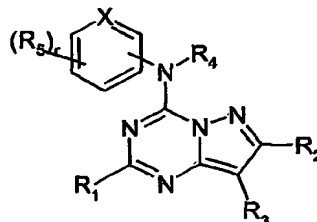
Dans certains états ou certaines maladies centrales ou périphériques, les fonctions neuronales sont altérées. Parmi ces états ou maladies résultant le plus souvent d'une mort neuronale excessive, on peut notamment citer à titre non limitatif : la vieillesse, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, les scléroses multiples, la maladie de Huntington, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques, les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les maladies à prions (notamment les encéphalopathies spongiformes de type maladie de Creutzfeldt-Jakob), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome, ...) ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques, ainsi que les troubles associés à ces états ou maladies qui peuvent être des troubles secondaires à la pathologie primaire. Dans de nombreux cas cités, c'est le plus souvent la mort progressive de motoneurones qui sera à l'origine des troubles observés et les traitements conventionnels font appel à l'administration d'agents anti-inflammatoires pour éviter la survenue de troubles secondaires.

L'un des moyens de prévenir de telles altérations et/ou de rétablir une fonction neuronale endommagée est de régénérer des neurites entre les différentes cellules nerveuses, par exemple, en augmentant les concentrations locales d'un ou de plusieurs facteurs de croissance. Les traitements faisant appel à de petites molécules capables d'augmenter la synthèse et/ou la sécrétion de facteurs de croissance et qui agissent préférentiellement par voie orale ou injectable seront préférés à ceux utilisant des facteurs de croissances naturels qui sont des molécules de grande taille,

inactives par voie orale et incapables de pénétrer le système nerveux central. Ces petites molécules en induisant la sécrétion et/ou la synthèse de facteurs de croissance sont également capables de changer la potentialisation à long terme des neurones, induisant, notamment au niveau de l'hippocampe, une augmentation de la plasticité  
5 neuronale, ce qui aura pour conséquence d'augmenter les facultés cognitives et mentales.

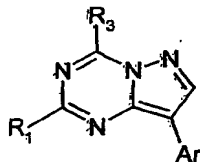
D'autre part, les inhibiteurs des phosphodiésterases de type 2 et 4 (PDE2 et PDE4) sont capables, en augmentant la concentration intracellulaire d'AMPc, d'exercer un effet cytoprotecteur et d'augmenter notamment la survie des neurones  
10 dopaminergiques (Pérez-Torres, S. et al. J. Chem. Neuroanatomy, 2000, 20, 349-374). Il a également été rapporté que l'AMPc intervient dans la transduction de nombreux neurotransmetteurs et hormones et peut ainsi notamment moduler l'effet de facteurs de croissance. Un inhibiteur de PDE4 ou de PDE2, en ralentissant la dégradation de l'AMPc peut, par conséquent, produire un effet neurologique et/ou  
15 neuroprotecteur. Il est par ailleurs connu que les inhibiteurs de PDE4 représentent des traitements potentiels de nombreuses maladies centrales ou périphériques, notamment des maladies autoimmunes et inflammatoires. Le domaine d'application des inhibiteurs de PDE4 recouvre notamment le traitement et la prévention de l'inflammation et du manque de relaxation bronchique, et plus particulièrement de  
20 l'asthme et des bronchopathies chroniques obstructives, mais également d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les scléroses multiples (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida, la maladie de Crohn,  
25 l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde ou l'obésité. Les IPDE4 sont également pourvus d'effets centraux particulièrement avantageux pour le traitement de la dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, du désordre bipolaire, des défauts de l'attention, de la fibromyalgie, des maladies de Parkinson et d'Alzheimer, de la sclérose amyotrophique, des scléroses multiples, des démences des corps de Lewy et d'autres  
30 désordres psychiatriques.

La demande internationale WO 99/67247 décrit des pyrazolotriazines, antagonistes du CRF, répondant à la formule générale:



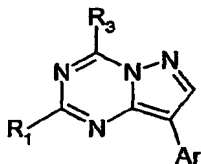
dans laquelle l'atome d'azote hexocyclique en position 4 porte obligatoirement un groupement aromatique phényle ou pyridyle. La demande internationale WO 99/67247 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

La demande internationale WO 99/38868 décrit des pyrazolotriazines, antagonistes du CRF, répondant à la formule générale:



dans laquelle le substituant en position 8 est obligatoirement un groupement aromatique pyridyle ou phényle. La demande internationale WO 99/38868 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

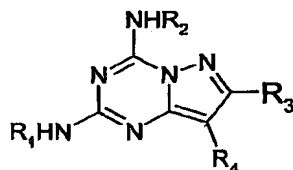
D'autres pyrazolotriazines antagonistes du CRF sont décrites dans la demande internationale WO 9803510 et répondent à la formule générale :



dans laquelle le groupement en position 8 est obligatoirement aromatique et est choisi parmi phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényne, benzofuranyne, 2,3-dihydrobenzofuranyne, 2,3-dihydrobenzothiényne, indanyne, 1,2-benzopyranyne, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyne, tétralinyne. La

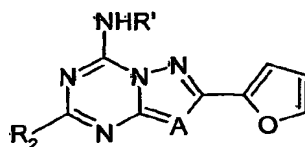
demande internationale WO 9803510 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

Le brevet US 4,183,930 décrit des pyrazolotriazines répondant à la formule générale:



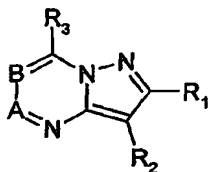
5 dans laquelle le substituant en position 2 est obligatoirement un groupement NHR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> étant un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1-4</sub>) alkyle, alors R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupement C<sub>1-4</sub> alkyle. Ces composés sont notamment doués de propriétés bronchodilatatrices, antiallergiques, neurologiques, mais sont également  
10 doués de propriétés hypotensives qui peuvent être préjudiciables. En outre, le brevet US 4,183,930 ne dévoile pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

La demande EP 515 107 décrit des composés répondant à la formule générale:



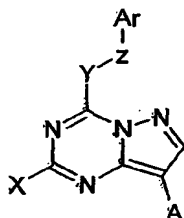
15 dans laquelle le substituant en position 7 est obligatoirement un groupement 2-furyle et A représente soit un atome d'azote soit un groupement CT où T est un atome d'hydrogène ou un groupement (C<sub>1-4</sub>)alkyle. Ces composés antagonisent l'effet de l'adénosine. La demande EP 515 107 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
20 triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

La demande internationale WO 00/59907 décrit des antagonistes du CRF, répondant à la formule générale:



dans laquelle le composé est une pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, lorsque A représente CR<sub>3</sub> et B représente N. Les composés décrits se limitent cependant aux pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines dans lesquelles R<sub>3</sub> est obligatoirement un groupement aryle ou hétéroaryle. La demande internationale WO 00/59907 ne dévoile donc pas de  
 5 pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

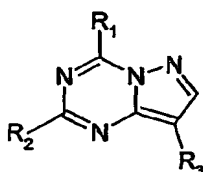
La demande FR 2 818 278 et la demande internationale WO 02/50079 décrivent des pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, inhibitrices des kinases dépendantes des cyclines (CDK), répondant à la formule générale:



10

dans laquelle Y représente NH ou O; Z représente une liaison ou un groupement alkyle ou thioalkyle et Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué. Les demandes FR 2 818 278 et WO 02/50079 ne dévoilent donc pas de  
 15 pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

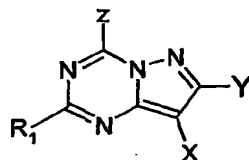
La demande EP 0269859 décrit des pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, inhibitrices de xanthine oxidase, répondant à la formule générale:



dans laquelle R<sub>1</sub> est obligatoirement un hydroxy ou un groupement C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 20 alkanoyloxy et R<sub>2</sub> est obligatoirement un hydrogène, et R<sub>3</sub> est un hétérocycle insaturé. La demande EP 0269859 ne dévoile donc pas de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines identiques à celles revendiquées dans la présente invention.

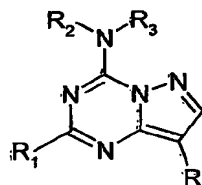
Le brevet US 3,910,907 décrit des pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, inhibitrices de l'AMPC phosphodiesterase, répondant à la formule générale:





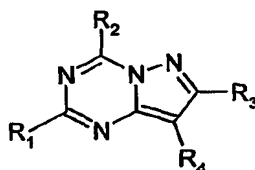
dans laquelle  $R_1$  est obligatoirement un groupement  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ , ou  $\text{C}_6\text{H}_5$ ;  $X$  est choisi parmi  $\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $(m)\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOEt}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{I}$  ou  $\text{Br}$ ;  $Y$  représente  $\text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $(o)\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $(p)\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  et  $Z$  représente  $\text{H}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $n\text{-C}_3\text{H}_7$ , *iso*- $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{NH}(n\text{-C}_4\text{H}_9)$  ou  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ . Ces inhibiteurs de phosphodiesterase sont donc différents de ceux reportés dans la présente invention.

Le brevet US 3,995,039 décrit d'autres pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines, inhibitrices de l'AMPc phosphodiesterase, répondant à la formule générale:



dans laquelle  $R$  est obligatoirement un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine,  $R_1$  et  $R_2$  représentent alkyle ou hydrogène, et  $R_3$  est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alcanoylo, carbamoylo, ou *N*-alkylcarbamoylo. Ces inhibiteurs de phosphodiesterase sont donc différents de ceux reportés dans la présente invention et possèdent en outre, à côté d'une activité bronchodilatatrice, des propriétés hypotensives qui peuvent être préjudiciables à leur utilisation en thérapeutique humaine. Par ailleurs, aucune sélectivité vis-à-vis des phosphodiesterases de type 2 et de type 4 n'a été rapportée pour ces composés.

D'autres pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines inhibitrices de phosphodiesterase sont décrites dans l'article suivant *J. Med. Chem.* 1982, 25, 243-249 et répondent à la formule générale:

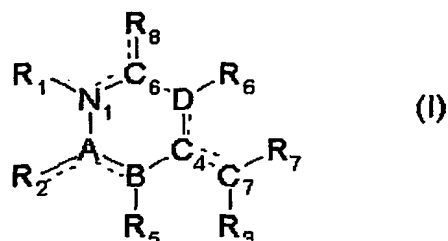


dans laquelle  $R_4$  représente Br ou H,  $R_1$  est choisi parmi H,  $CH_3$  ou  $SCH_3$ ,  $R_4$  égal à  $C_6H_5$  ou H, et  $R_2$  représente  $SCH_3$ ,  $NH(n-Pr)$ ,  $NH(n-Bu)$ ,  $N(Et)_2$ , pipéridyle, OH, SH,  $O(i-Pr)$ ,  $CH_3$ ,  $SEt$ ,  $OCH_3$ ,  $O(n-Pr)$ . Ces inhibiteurs de PDE sont donc également  
5 vis-à-vis des phosphodiésterases de type 2 et de type 4 n'a été rapportée pour ces composés.

D'autres inhibiteurs de PDE4 à structure pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine sont décrits dans une thèse de l'Université de Strasbourg I: Pierre Raboisson, "Développement d'inhibiteurs de Phosphodiésterase 4 et conception d'antagonistes  
10 purinergiques  $P2Y_1$  à partir de dérivés de l'adénine et de leurs analogues structuraux" 27 novembre 2000. Bien que des inhibiteurs puissants aient été développés envers la PDE4 bovine, aucune donnée concernant : (i) l'activité de ces molécules sur la PDE4 humaine, (ii) l'absence d'effet émétique de ces composés sur un modèle animal ou (iii) une preuve d'efficacité sur un modèle d'asthme ou autre modèle de maladie  
15 inflammatoire ou autoimmune, (iv) la sélectivité de ces composés vis-à-vis de la PDE6, n'a été rapportée. De plus, les composés décrits dans cette thèse ont montré un effet limité sur la sécrétion de  $TNF\alpha$  (seulement quatre composés testés avec une  $IC_{50}$  qui est supérieur à 100nM) et aucun parallélisme entre l'inhibition de la PDE4 et la diminution de sécrétion de  $TNF\alpha$  n'a été observé, laissant suggérer que ces  
20 composés puissent agir sur une autre cible biologique que la PDE4. Par ailleurs, aucun effet neurotrophique n'a été observé avec ces composés. En outre, ces composés sont différents de ceux divulgués dans la présente invention.

La demanderesse a maintenant mis en évidence que les composés selon  
25 l'invention sont capables d'augmenter la synthèse et/ou la libération d'un ou de plusieurs facteurs neurotrophiques endogènes. Certains composés selon l'invention sont en outre doués de propriétés inhibitrices de PDE2 ou de PDE4.

L'invention a en conséquence pour objet des composés répondant la formule générale (I)



dans laquelle:

A représente C ou N,

B et D identiques ou différents sont choisis parmi N ou C, sous réserve que A et B ne  
5 représentent pas simultanément un atome d'azote,

R<sub>1</sub> représente

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle,  
10 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alcényle,  
(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxy, hydroxy.
- soit un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant de 1 à 3  
hétéroatomes, et étant rattaché directement à l'atome d'azote en position 1  
par une liaison simple ou par un groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle,  
ou (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle,
- 15 - soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de  
l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,  
(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et les hétérocycles en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>),  
aromatiques ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes;

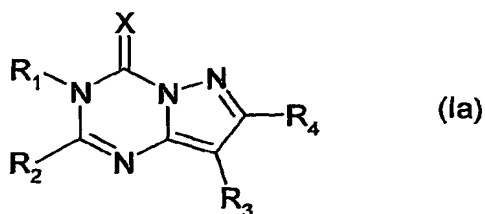
R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> identiques ou différents représentent chacun

- 20 - soit un atome d'hydrogène,
- soit un atome d'halogène,
- soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylCOOH, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkylCOONa, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, acyle,  
(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylCOOH, (C<sub>6</sub>-  
25 C<sub>18</sub>)arylCOONa, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle,  
(C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>)hétéroaryle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl(C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>)hétéroaryle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle  
(C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>)hétéroaryle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyl(C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>)hétéroaryle, CH(OH)(C<sub>6</sub>-

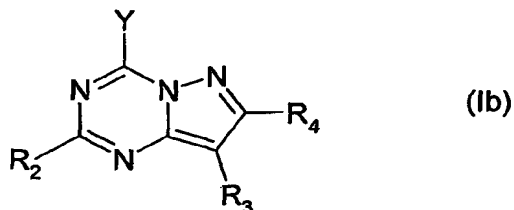
- $C_{18}$ aryle,  $CO(C_6-C_{18})$ -aryle,  $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m-(C_6-C_{18})$ aryle,  $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m-(C_6-C_{18})$ aryle,  $(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p-(C_6-C_{18})$ aryle avec  $n = 1$  à  $4$ ,  $m = 0$  à  $3$  et  $p = 0$  à  $2$ , dans lesquels un ou plusieurs groupements  $-CH_2-$  peuvent être éventuellement remplacés par  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-NH-$  et peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux  $(C_1-C_6)$ alkyle, hydroxy, oxo,  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_8)$ alkyle,  $(C_6-C_{18})$ aryle, halogène, cyano, phosphate, alkylphosphate, nitro, alkoxy,  $(C_5-C_{18})$ hétéroaryle,  $(C_5-C_{18})$ hétéroaryl $(C_1-C_6)$ alkyle,  $COOH$ ,  $CONR_xR_y$ ,  $NR_xCONHR_y$ ,  $OR_x$ ,  $SR_x$ ,  $SOR_x$ ,  $SO_2R_x$ ,  $COR_x$ ,  $COOR_x$ ,  $NR_xSO_2R_y$  ou  $NR_xR_y$  dans lesquels (i)  $R_x$  et  $R_y$ , indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupes  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle,  $(C_6-C_{18})$ aryle,  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_4)$ alkyle,  $(C_1-C_{12})$ alkyl $(C_6-C_{18})$ aryle,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyl $(C_6-C_{12})$ aryle,  $(C_1-C_6)$ alcoxy $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_5-C_{12})$ hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes,  $OR'$ ,  $NR'R''$  et  $NHCOR'R''$ ,  $R'$  et  $R''$ , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle,  $(C_6-C_{12})$ aryle, et les hétérocycles en  $(C_5-C_{12})$ , aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii)  $R_x$  et  $R_y$  forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompues par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote,
- soit un groupe nitro, cyano,  $OR_x$ ,  $SR_x$ ,  $SOR_x$ ,  $SO_2R_x$ ,  $COR_x$ ,  $CONR_xR_y$ ,  $COOR_x$ ,  $NR_xCOR_y$ ,  $NR_xSO_2R_y$  ou  $NR_xR_y$  dans lesquels  $R_x$  et  $R_y$  sont tels que définis précédemment,
  - étant entendu que dans la définition des groupements  $R_2$  et  $R_3$ , les groupements "aryles" peuvent être remplacés par des "hétérocycles" en  $C_4-C_{10}$ , aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes ;

R<sub>5</sub> représente

- soit un atome d'hydrogène,
  - soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes,
- 5 R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec les atomes qui les portent un cycle à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir un autre hétéroatome choisi dans le groupe constitué par N, O et S, et dans laquelle
- si la liaison entre N<sub>1</sub> et C<sub>6</sub> est une liaison simple, alors la liaison entre C<sub>6</sub> et R<sub>8</sub> est une double liaison et R<sub>8</sub> = X, où X représente soit un atome d'oxygène ou de soufre,
- 10 soit un groupe NR<sub>x</sub> dans lequel R<sub>x</sub> est tel que défini ci-dessus,
- si la liaison entre N<sub>1</sub> et C<sub>6</sub> est une double liaison, alors la liaison entre C<sub>6</sub> et R<sub>8</sub> est une liaison simple et R<sub>8</sub> = Y où Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, OR<sub>x</sub>, SR<sub>x</sub>, SOR<sub>x</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>, NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, NR<sub>x</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>y</sub> ou NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> dans
- 15 lequel R<sub>x</sub> et R<sub>y</sub> sont tels que définis ci-dessus et R<sub>1</sub> n'est pas présent,
- si la liaison entre A et B est une liaison simple, alors la liaison entre A et R<sub>2</sub> est une double liaison et R<sub>2</sub>=X où X est tel que défini ci-dessus, et
- si la liaison entre A et B est une double liaison, alors la liaison entre A et R<sub>2</sub> est une liaison simple, R<sub>2</sub> est tel que défini précédemment et R<sub>5</sub> n'est pas présent,
- 20 si la liaison entre C<sub>4</sub> et D est une liaison simple, alors la liaison entre C<sub>4</sub> et C<sub>7</sub> est une double liaison,
- si la liaison entre C<sub>4</sub> et D est une double liaison, alors la liaison entre C<sub>4</sub> et C<sub>7</sub> est une liaison simple, et D est un atome de carbone, ou bien D est un atome d'azote et R<sub>6</sub> n'est pas présent,
- 25 leurs formes tautomères, leurs isomères, diastéréoisomères et énantiomères, leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basiques ou acides pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que lorsque les composés répondent à la formule (Ia)



ou (Ib)



alors

- 5     - Lorsque Y dans la formule (Ib) représente  $OR_x$ , alors  $R_x$  est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- Lorsque, simultanément dans la formule (Ib) Y représente  $NR_xR_y$  et que  $R_x$  représente H, alors  $R_y$  est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente un groupement  $NR_xR_y$  dans lequel au moins l'un des groupements  $R_x$  ou  $R_y$  est choisi parmi les groupements phényle ou pyridyle, éventuellement substitués, alors  $R_3$  est différent d'un groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcynyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle et (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ces derniers pouvant être éventuellement substitués.
- 10    - Lorsque  $R_3$  dans la formule (Ib) représente un groupement phényle ou pyridyle, éventuellement substitué, alors Y est différent de:
- 15    NHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)(CH<sub>2</sub>OMe), NHCH(Et)<sub>2</sub>, 2-éthylpipérid-1-yle, cyclobutylamino, N(Me)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(Et)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(Me)CH<sub>2</sub>cPr, N(Et)CH<sub>2</sub>cPr, N(Pr)CH<sub>2</sub>cPr, N(Me)Pr, N(Me)Et, N(Me)Bu, N(Me)propargyle, N(Et)propargyle, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,
- 20    N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Me, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Et, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Pr, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)CH<sub>2</sub>cPr, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH(cPr)<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, N(Et)<sub>2</sub>, cyclobutylamino.
- Lorsque  $R_3$  dans la formule (Ib) représente un groupement phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényne, benzofuranyle,

2,3-dihydrobenzofuranyle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indanyle, 1,2-benzopyranyle, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyle, tétralinyle, alors  $R_1$  dans la formule (Ia) est différent de H.

5 - Lorsque simultanément, dans la formule (Ib),  $R_3$  représente un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, que  $R_2$  représente alkyle ou hydrogène, et que Y représente un groupement  $NR_xR_y$ ,  $R_x$  étant choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alors  $R_y$  est différent de H ou d'un groupement alkyle, alcanoyle, carbamoyle ou *N*-alkylcarbamoyle.

10 - Lorsque  $NR_xR_y$  dans la formule (Ib) représente un groupement  $NH_2$  ou un groupement  $NH(C_1.C_4)alkyle$ , alors  $R_4$  est différent d'un atome d'hydrogène ou un groupement  $C_1.C_4 alkyle$ .

15 - Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente  $NHCH_3$ , que  $R_2$  représente  $CH_3$  et que  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, alors  $R_3$  est différent de benzyle, phényle, naphthyle, (2-naphthyl)méthyle, pentyle, benzoyle, propyne, pentén-1-yle, 2-furyle, 2-thiényle, 2-chlorophényle, 3-acétylphényle, 3-nitrophényle, 3-trifluorométhylphényle, 2-benzo[b]furyle, 2-benzo[b]thiényle, 2-chlorobenzoyle, 2-méthylaminobenzoyle, 4-méthoxybenzoyle, 3-trifluorométhylbenzoyle, furfuryle, (3-furyl)méthyle, (2-thiényl)méthyle, 2-hydroxypropyle, iodo, nitro, acétylamino, benzoylamino, et  
20 diéthylaminocarbonyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente  $NHCH_3$ , que  $R_4$  représente H, et que  $R_3$  représente benzoyle ou iodo, alors  $R_2$  est différent de méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, thiométhyle, méthoxyméthyle, phényle, et 2-furyle.

25 - Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente  $NHCH_3$ , que  $R_4$  représente H, et que  $R_3$  représente benzyle ou 2-méthoxybenzyle, alors  $R_2$  est différent de méthyle, *n*-propyle, trifluorométhyle.

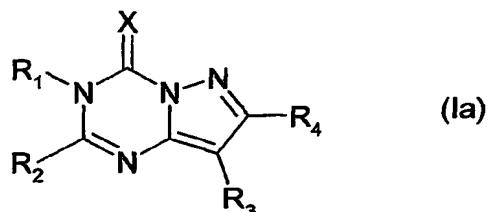
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et  
30 que  $R_2$  représente méthyle ou *n*-propyle, alors  $R_3$  est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque  $R_4$  dans la formule (Ib) est un groupement 2-furyle, alors  $R_3$  est différent d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement  $(C_1-C_4)$ alkyle.
- Lorsque simultanément, dans les formules (Ia) et (Ib),  $R_1$  est un atome d'hydrogène avec  $R_2$  choisi parmi  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , ou  $C_6H_5$ ; que  $R_3$  est choisi parmi  
5 H,  $C_6H_5$ ,  $(m)CH_3C_6H_4$ , CN, COOEt, Cl, I, ou Br; et que  $R_4$  représente H,  $C_6H_5$ ,  $(o)CH_3C_6H_4$ ,  $(p)CH_3OC_6H_4$ , alors Y est différent de H, OH,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_6H_5$ ,  $n-C_3H_7$ , *iso*- $C_3H_7$ , SH, SCH<sub>3</sub>, NH(*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) ou N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> et X est différent de O.
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib),  $R_1$  représente H,  $R_3$  représente Br ou H et que  $R_2$  est choisi parmi H,  $CH_3$  ou SCH<sub>3</sub> avec  $R_4$  égal à  $C_6H_5$  ou H, alors  
10 Y est différent de SCH<sub>3</sub>, NH(*n*-Pr), NH(*n*-Bu), N(Et)<sub>2</sub>, pipéridyle, OH, SH, O(*i*-Pr),  $CH_3$ , SEt, OCH<sub>3</sub>, O(*n*-Pr).
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib),  $R_2$  représente CF<sub>3</sub>,  $CH_3OCH_2-$ , Ph, Et, *n*-Pr,  $CH_3$ , que Y représente NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)Ph, et que  $R_4$  = H ou  $CH_3$ , alors  $R_3$  est différent de  $\beta$ -D-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl, 2'-déoxy- $\beta$ -  
15 D-ribofuranosyl, 2'-déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl, 2'-déoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl-3',5'-bis(phosphate de dibenzyle), 2'-déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate de benzyle cyclique, 2'-déoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl-3',5'-bisphosphate, 2'-déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate cyclique.
- 20       Avantageusement les composés répondent à la formule (I) dans laquelle A est un atome de carbone, et B et D des atomes d'azote, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une 1,3,5-triazine.
- Si A et D représentent des atomes de carbone et que B est un atome d'azote, alors l'hétérocycle à 6 maillons est une pyrimidine, par exemple un dérivé d'uracile  
25 ou de cytosine.
- Etant entendu que dans la formule (I) l'atome de carbone C4 peut être avantageusement remplacé par un atome d'azote dans le cas suivant : lorsque les composés répondent à la formule (I) dans laquelle A est un atome de carbone et B est un atome d'azote. Ainsi, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé est une 1,2,4-triazine.
- 30       Ces composés sont particulièrement intéressants lorsque le cycle fusionné à 5



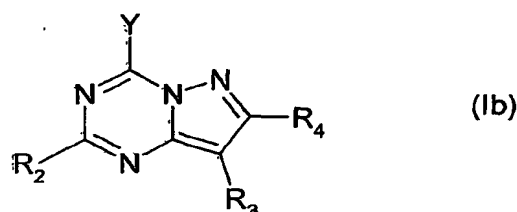
maillons est un imidazole. Dans ce cas le bicycle de formule (I) sera une imidazotriazine.

De manière très avantageuse, les composés selon l'invention répondent plus particulièrement à la formule (Ia)



5

ou à la formule (Ib)



dans lesquelles:

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X et Y sont tels que définis précédemment, et

10  $R_4$  représente :

- soit un atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_{12})$ alkyle,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle,  $(C_6-C_{18})$ aryle,  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_4)$ alkyle,  $(C_1-C_{12})$ alkyl $(C_6-C_{18})$ aryle, un hétérocycle en  $(C_5-C_{18})$ , aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, dans lesquels un ou plusieurs groupements  $-CH_2-$  peuvent être éventuellement remplacés par  $-O-$ ,  $-S-$ ,  
 15  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  ou  $-NH-$  et peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux  $(C_1-C_6)$ alkyle, hydroxy, oxo, halogène, cyano, nitro, alkoxy,

- soit un groupe  $NR'R''$  ou  $NHCOR'R''$ ,  $R'$  et  $R''$ , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle,  $(C_6-C_{12})$ aryle, et un hétérocycle en  $(C_5-C_{12})$ , aromatique ou non,  
 20 comportant 1 à 3 hétéroatomes, lesdites formules (Ia) et (Ib) pouvant être entre elles des formes tautomères selon la définition de  $R_1$ , de X et de Y sous réserve que :

- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente  $OR_x$ , alors  $R_x$  est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.

- Lorsque, simultanément dans la formule (Ib) Y représente  $\text{NR}_x\text{R}_y$  et que  $\text{R}_x$  représente H, alors  $\text{R}_y$  est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente un groupement  $\text{NR}_x\text{R}_y$  dans lequel au moins l'un des groupements  $\text{R}_x$  ou  $\text{R}_y$  est choisi parmi les groupements phényle ou pyridyle, éventuellement substitués, alors  $\text{R}_3$  est différent d'un groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcynyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle et (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ces derniers pouvant être éventuellement substitués.
- Lorsque  $\text{R}_3$  dans la formule (Ib) représente un groupement phényle ou pyridyle, éventuellement substitué, alors Y est différent de:  
 10 NHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)(CH<sub>2</sub>OMe), NHCH(Et)<sub>2</sub>, 2-éthylpipérid-1-yle, cyclobutylamino, N(Me)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(Et)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(Me)CH<sub>2</sub>cPr, N(Et)CH<sub>2</sub>cPr, N(Pr)CH<sub>2</sub>cPr, N(Me)Pr, N(Me)Et, N(Me)Bu, N(Me)propargyle, N(Et)propargyle, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Me, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Et, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Pr,  
 15 N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)CH<sub>2</sub>cPr, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH(cPr)<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)<sub>2</sub>, N(Et)<sub>2</sub>, cyclobutylamino.
- Lorsque  $\text{R}_3$  dans la formule (Ib) représente un groupement phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényle, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indanyle, 1,2-benzopyranyle, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyle, tétralinyle, alors  $\text{R}_1$  dans la  
 20 formule (Ia) est différent de H.
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib),  $\text{R}_3$  représente un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, que  $\text{R}_2$  représente alkyle ou hydrogène, et que Y représente un groupement  $\text{NR}_x\text{R}_y$ ,  $\text{R}_x$  étant choisi  
 25 parmi un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alors  $\text{R}_y$  est différent de H ou d'un groupement alkyle, alcanoylo, carbamoylo ou N-alkylcarbamoylo.
- Lorsque  $\text{NR}_x\text{R}_y$  dans la formule (Ib) représente un groupement NH<sub>2</sub> ou un groupement NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, alors  $\text{R}_4$  est différent d'un atome d'hydrogène ou un groupement C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyle.
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH<sub>3</sub>, que  $\text{R}_2$  représente CH<sub>3</sub> et que  $\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène, alors  $\text{R}_3$  est différent

de benzyle, phényle, naphthyle, (2-naphthyl)méthyle, pentyle, benzoyle, propyne, pentén-1-yle, 2-furyle, 2-thiényle, 2-chlorophényle, 3-acétylphényle, 3-nitrophényle, 3-trifluorométhylphényle, 2-benzo[b]furyle, 2-benzo[b]thiényle, 2-chlorobenzoyle, 2-méthylaminobenzoyle, 4-méthoxybenzoyle, 3-trifluorométhylbenzoyle, furfuryle, (3-furyl)méthyle, (2-thiényl)méthyle, 2-hydroxypropyle, iodo, nitro, acétylamino, benzoylamino, et diéthylaminocarbonyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH<sub>3</sub>, que R<sub>4</sub> représente H, et que R<sub>3</sub> représente benzoyle ou iode, alors R<sub>2</sub> est différent de méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, thiométhyle, méthométhyle, phényle, et 2-furyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH<sub>3</sub>, que R<sub>4</sub> représente H, et que R<sub>3</sub> représente benzyle ou 2-méthoxybenzyle, alors R<sub>2</sub> est différent de méthyle, *n*-propyle, trifluorométhyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R<sub>2</sub> représente méthyle ou *n*-propyle, alors R<sub>3</sub> est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R<sub>2</sub> représente méthyle ou *n*-propyle, alors R<sub>3</sub> est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque R<sub>4</sub> dans la formule (Ib) est un groupement 2-furyle, alors R<sub>3</sub> est différent d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle.

-Lorsque simultanément, dans les formules (Ia) et (Ib), R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène avec R<sub>2</sub> choisi parmi CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; que R<sub>3</sub> est choisi parmi H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (m)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CN, COOEt, Cl, I, ou Br; et que R<sub>4</sub> représente H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (o)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (p)CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, alors Y est différent de H, OH, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *iso*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, SH, SCH<sub>3</sub>, NH(*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) ou N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> et X est différent de O.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R<sub>1</sub> représente H, R<sub>3</sub> représente Br ou H et que R<sub>2</sub> est choisi parmi H, CH<sub>3</sub> ou SCH<sub>3</sub> avec R<sub>4</sub> égal à C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou H, alors Y est différent de SCH<sub>3</sub>, NH(*n*-Pr), NH(*n*-Bu), N(Et)<sub>2</sub>, pipéridyle, OH, SH, O(*i*-Pr), CH<sub>3</sub>, SEt, OCH<sub>3</sub>, O(*n*-Pr).

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib),  $R_2$  représente  $CF_3$ ,  $CH_3OCH_2-$ , Ph, Et, *n*-Pr,  $CH_3$ , que Y représente  $NHCH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(CH_3)Ph$ , et que  $R_4 = H$  ou  $CH_3$ , alors  $R_3$  est différent de  $\beta$ -D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl, 2'-déoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl, 2'-déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl, 2'-déoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl-3',5'-bis(phosphate de dibenzyle), 2'-déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate de benzyle cyclique, 2'-déoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl-3',5'-bisphosphate, 2'-déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate cyclique.

Dans un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention,

- $R_1$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle,
- 10  $R_2$  représente soit un atome d'hydrogène ou de soufre, soit un groupe ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, soit un groupe trifluoro( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, soit un groupe amino, soit un groupe  $SR_x$  où  $R_x$  est tel que défini précédemment,
- $R_3$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe nitro, ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, trifluoro( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, acyle, ( $C_2$ - $C_6$ )alcényle, ( $C_2$ - $C_6$ )alcynyle,
- 15  $\{C_6-C_{18}\}$ aryle,  $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m$ aryle,  $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m$ aryle,  $\{CH_2\}_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p$ aryle avec  $n = 1$  à 4,  $m = 0$  à 3 et  $p = 0$  à 2,  $NR'R''$  et  $NHCOR'R''$ ,  $R'$  et  $R''$ , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyle, ( $C_6$ - $C_{12}$ )aryle, et les hétérocycles en ( $C_5$ - $C_{12}$ ), aromatiques ou non, comportant 1 à 3
- 20 hétéroatomes,
- $R_4$  représente un atome d'hydrogène,
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et
- Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, ( $C_2$ - $C_6$ )alcynyle, phényle,  $OR_x$ ,  $SR_x$  ou  $NR_xR_y$  dans lequel  $R_x$  et  $R_y$  sont tels que
- 25 définis ci-dessus.

De manière encore plus avantageuse,

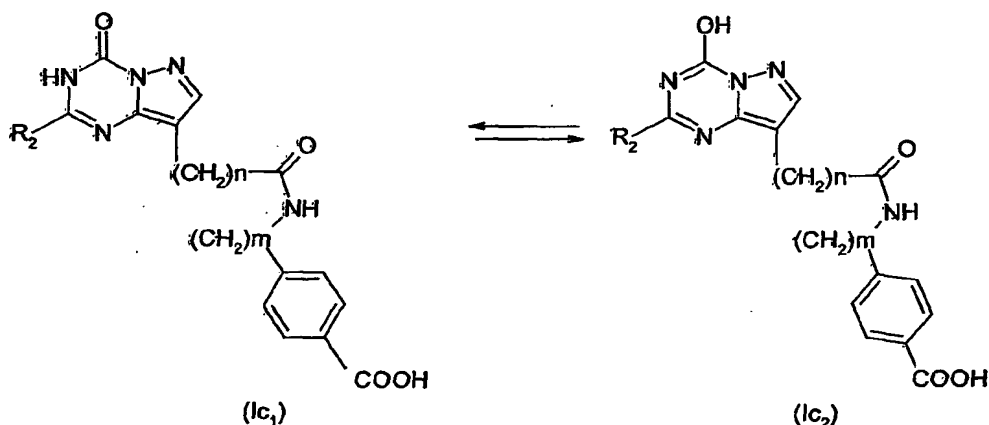
- $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,
- $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, trifluorométhyle, amino ou thiométhyle,
- 30  $R_3$  représente un atome d'iode, un groupe amino, nitro, acylamino, benzyle, 2-méthoxybenzyle, furfuryle, 3-furylméthyle, 2-thienylméthyle, 3-thienylméthyle, 2-

pyridylméthyle, 2-chlorobenzoyl -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COONa, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, benzoate d'éthyle, benzoate de sodium CH<sub>2</sub>=CHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, propyn-1-yle, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa, (CH<sub>2</sub>)CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-indole, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-CH(COOH)(CH<sub>2</sub>)indole, (CH<sub>2</sub>)CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH ou (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH,

X représente un atome d'oxygène et

Y représente un groupe OH, SH, *N*-méthyl-*N*-phénylamino (NPhCH<sub>3</sub>), *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole.

Dans un mode particulièrement avantageux de réalisation de l'invention, celle-ci a pour objet les composés répondant aux formules (Ic<sub>1</sub>) et (Ic<sub>2</sub>)



dans lesquelles n = 1 à 4, et m = 0 à 2,

ainsi que leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basique ou acide pharmaceutiquement acceptables.

De manière encore plus avantageuse, dans les composés de formule (Ic<sub>1</sub>) et (Ic<sub>2</sub>), R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, n = 2 et m = 0.

Ces composés se sont avérés de puissants stimulateurs de la croissance neuronale. Le composé 4-[[1-(oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5) répondant aux formules Ic<sub>1</sub> et Ic<sub>2</sub> dans lesquelles R<sub>2</sub> = H, n = 2 et m = 0 est particulièrement préféré.

D'autres composés particulièrement intéressants au sens de l'invention sont ceux répondant à la structure générale (Ib) dans laquelle Y représente un groupement méthylamino ou cyclopropylamino, R<sub>2</sub> représente un atome d'iode ou de soufre, un

groupe méthyle, propyle, cyclopropyle, perfluoroéthyle, perfluoropropyle, trifluorométhyle, allyle, trifluorométhylvinyle, vinyle, 1-propynyle ou éthyne, et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de fluor. Ces composés sont de très puissants et très sélectifs inhibiteurs de PDE4. Dans ce cas et de manière avantageuse, R<sub>3</sub> sera par exemple choisi parmi un atome d'iode, un groupe benzyle, 2-méthoxybenzyle, 2-fluorobenzyle, 2-bromobenzyle, furfuryle, 2-furylcarbonyle, 3-furylméthyle, 2-thiénylméthyle, 3-thiénylméthyle, 2-pyridylméthyle, 2-chlorobenzyle, cyclopentyle, et cyclohexyle.

D'autres composés avantageux au sens de l'invention sont ceux répondant aux structures (Ia) et (Ib) dans lesquels X représente un atome d'oxygène, Y représente un groupement OH ou NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou éventuellement un groupement alkyle de 1 à 3 carbones, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle substitué, et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de fluor. Ces composés sont alors de puissants inhibiteurs de PDE2.

De manière très avantageuse, les composés sont choisis dans le groupe constitué par les composés suivants:

8-Iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Iodo-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Iodo-4-(triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-Acétamido-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de méthyle.

8-[(2-Chlorophényl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate

d'éthyle.

- Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique.
- 4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino] benzoate de méthyle.
- 5 4-(Cyclopropylamino)-8-(2-fluorobenzoyl)-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-8-carboxylate d'éthyle.
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate de *tert*-butyle.
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate de
- 10 *tert*-butyle.
- 4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-*D*-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-[(3-Furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo
- 15 [1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(3-Furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 2-Trifluorométhyl-8-(3-furylméthyl)-4-(cyclopropylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 20 2-Thiométhyl-8-(3-furylméthyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(3-Furylméthyl)-4-(*N*-méthylamino)-2-*n*-propyl-pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 2-Trifluorométhyl-8-cyclopentyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 2-Pentafluoroéthyl-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 25 4-(*N*-Cyclopropylamino)-2-trifluorométhyl-8-(2-méthoxybenzyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-(*N*-Cyclopropylamino)-8-(2-méthoxybenzyl)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 2-Iodo-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 30 2-Bromo-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 8-[(Hydroxy)(2-thiényl)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo  
[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2-Chlorobenzoyl)-2-trifluorométhyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
triazine.
- 5 8-(2-Chlorobenzoyl)-2-pentafluoroéthyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
triazine.
- 8-(2-Chlorobenzoyl)-2-trifluorométhyl-4-(*N*-cyclopropylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-  
1,3,5-triazine.
- 4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl-8-(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
10 triazine.
- 4-(*N*-Méthylamino)-2-*n*-propyl-8-[(2-thiényl)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-(*N*-Méthylamino)-2-trifluorométhyl-8-[(2-thiényl)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
triazine.
- 4-(*N*-Cyclopropylamino)-2-trifluorométhyl-8-[(2-thiényl)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-  
15 1,3,5-triazine.
- N*-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-  
1,3,5-triazin-8-yl]propionamide.
- 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)-*N*-[3-(2-  
oxopyrrolidin-1-yl)propyl]propionamide.
- 20 *N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-  
phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide.
- Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique.
- 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle.
- 4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthyl]benzoate de sodium.
- 25 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de  
sodium.
- 4-[2-(4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)éthylsulfonylamino]benzoate de  
sodium.
- 4-[1-Oxo-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]benzoate  
30 de sodium.



- 4-[1-Oxo-3-(2-*n*-propyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]  
benzoate de sodium.
- 4-[1-Oxo-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]  
benzoate de sodium.
- 5 *N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
yl)propanamide.  
*N*-[1-(Carboxyl)-2-(indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
yl)propanamide.
- 10 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
yl)propanamide.  
*N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
yl)propanamide.  
*N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
triazin-8-yl)propanamide.
- 15 *N*-[1-(Carboxyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
yl)propanamide.  
4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
2-(4-Méthylbenzyl)-8-(2-oxohept-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 20 8-(2-Hydroxy-6-phénylhex-3-yl)-2-(3,4-diméthoxybenzyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
triazin-4-one.  
Erythro-8-(2-hydroxy-3-nonyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
Erythro-4-amino-8-(2-hydroxy-3-nonyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
4-[[3-(1-Méthyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)-1-(Oxo)propyl]amino]
- 25 benzoate de sodium.  
8-Benzoyl-2-cyclopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*N*-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-  
yl)propionamide.
- 30 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]  
propionamide.

- N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 5 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-[(*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophénylamino)]pyrazolo
- 10 [1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 15 4-amino-2-fluoro-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-amino-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 2-fluoro-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl] pyrazolo
- 20 [1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl] pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- (1*S*,4*R*)-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[4-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-èn-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 25 *cis*-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[4-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-èn-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-amino-7-chloro-8-(β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-3',5'-cyclophosphate.
- [2-[2-amino-4-(4-méthoxyphénylthio)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]ethoxy]methylphosphonate de *bis*-(2,2,2-trifluoroéthyl).
- 30 4-amino-8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
 2-amino-8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
 4-amino-2-chloro-8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
*cis*-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-  
 5 yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 4-amino-8-(2',3'-didéoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 triazine.  
 4-amino-8-(2',3'-didéoxy-2'-fluoro-arabinosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 2-amino-8-[4-acétyloxy-3-(acétyloxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 10 4-amino-2-chloro-8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 triazine.  
 4-amino-8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
 S-[4-amino-8-(5'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine]-5'-  
 15 yl]methionine (bioisostere de la S-adenosylmethionine).  
 2-amino-4-[(4-bromo-2-thiényl)méthoxy]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 (R)-4-benzylamino-2-[1-(hydroxyméthyl)propylamino]-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-  
 1,3,5-triazine.  
 (S)-4-benzylamino-2-[1-(hydroxyméthyl)propylamino]-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-  
 20 1,3,5-triazine.  
 2'-(butyryl)-4-(*N*-butyrylamino)-8-(β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 triazine-3',5'-cyclophosphate.  
*cis*-2,4-diamino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 triazine.  
 25 *cis*-2-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-  
 one.  
*cis*-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*cis*-4-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 (1'S,2'R)-2-amino-8-[[1',2'-bis(hydroxyméthyl)cycloprop-1'-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-  
 30 *a*]-1,3,5-triazin-4-one.

- (1'S,2'R)-8-[[1',2'- *bis*(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- (1'S,2'R)-4-amino-8-[[1',2'- *bis*(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 5 2-amino-8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
4-amino-8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
2-amino-8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
4-amino-8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 10 8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
2-amino-8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
4-amino-8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 15 valinate de 2-[(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthoxy]éthyl.  
8-(2',3'-didéoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
8-(2',3'-didéoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 20 8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
[2-(4-aminopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)ethoxy]methylphosphonate de *bis*-(pivaloyloxyméthyl).  
[2-(4-aminopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)ethoxy]methylphosphonate de sodium.  
4-Amino-8-[2-[[*bis*(pivaloyloxyméthyl)phosphonyl]methoxy]ethyl]pyrazolo[1,5-*a*]-
- 25 1,3,5-triazine.  
*cis*-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*cis*-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*cis*-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-thioxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-
- 30 4-one.

*cis*-2-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

*cis*-4-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 5 8-[[[(3R,4R)-3-hydroxy-4-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
4-amino-8-[[[(3R,4R)-3-hydroxy-4-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de  
10 sels d'addition basique ou acide, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique,  
15 camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

Les composés de l'invention peuvent également posséder un ou plusieurs centre(s) asymétrique(s) et peuvent être isolés sous forme optiquement active ou sous  
20 forme de leur mélange racémique. Les méthodes permettant d'obtenir des formes optiquement actives, par exemple par résolution d'une forme racémique ou par synthèse utilisant des produits de départ racémiques sont bien connues par l'homme de l'art. De même, les isomères géométriques des oléfines ou des liaisons doubles de type C=N peuvent être isolés et caractérisés sous forme *cis* ou *trans* ou peuvent être  
25 utilisés sous forme de mixture *cis* et *trans*.

Selon l'invention, au moins un des atomes des molécules décrites peut être remplacé par un isotope (atome qui possède le même nombre atomique mais une masse différente). A titre non limitatif, on peut citer l'exemple des isotopes de l'atome d'hydrogène, tritium et deutérium, ainsi que ceux du carbone, C-13 et C-14.

30 Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 6 atomes de carbone, tels que méthyle,

éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, *n*-hexyle. Les groupes en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyles sont notamment benzyle et  
5 phénéthyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3 à 6 atomes de carbone et être mono- ou polycyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle.

Les groupes « alcényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires, ramifiés  
10 ou cyclique comportant une ou plusieurs double-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, une ou deux double-liaisons. Les groupes alcényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalcényle.

Les groupes « alcynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou  
15 ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, une ou deux triples-liaisons. Les groupes alcynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalcynyle.

Les groupes « alcoxy » correspondent aux groupes alkyles et cycloalkyles  
20 définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout particulièrement les groupes méthoxy, éthoxy, *n*-propyloxy, *i*-propyloxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, *t*-butoxy, *n*-pentoxy, et *s*-pentoxy.

Les groupes « acyles » correspondent aux groupes alkyles, cycloalkyles et  
25 aryles définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -CO. Comme exemple de groupes acyles, on peut notamment citer les groupes acétyle, propionyle, cyclohexylcarbonyle et benzoyle.

Les groupes « aryles » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-,  
bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus  
30 préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphthyle et bi-phényle.

Les groupes « hétéroaryles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques tels que définis ci-dessus comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés aromatiques cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les groupes hétéroaryles préférés, on peut citer notamment les groupes benzothiényle, benzofuryle, pyrrolidinyle, thiazolyle, thiényle, furyle, pyranyle, pyrrolyle, 2H-pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle, cette liste n'étant pas limitative.

Les groupes aryles et hétéroaryles peuvent être substitués par un groupe alkyle, alcényle ou alcynyle tels que définis ci-dessus. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkyle on parle de groupe alkylaryle. Des exemples de groupe alkylaryle sont notamment tolyle, méthythyle et xylyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alcényle on parle de groupe alcénylaryle. Des exemples de groupe alcénylaryle sont notamment le groupe cinnamyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétéroaryle substitué par un groupe alkynyle on parle de groupe alcynylaryle.

Les « hétérocycles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les hétérocycles préférés, on peut citer notamment la morpholine, la pipérazine, la pipéridine, le tétrahydrofurane, l'oxazolidine, l'isoxazoline, cette liste n'étant pas limitative.

Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome » on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Les composés selon l'invention sont capables notamment d'augmenter la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques

Parmi les facteurs de croissance induits par l'administration de ces nouveaux dérivés, on peut notamment citer à titre non limitatif : le NGF (nerve growth factor), le NT-3, le BDNF (brain-derived neurotrophique factor), le facteur neurotrophique

ciliaire (CNTF), le bFGF (basic fibroblast growth factor), la neurotrophin-3, la protéine S-100 bêta (Rathbone, M.P. *et al.* Prog. Neurobiol. (1999), 59, 663-690), ainsi que d'autres facteurs neurotrophiques impliqués dans la survie et dans la régénération de neurones sensitifs ou moteurs. Cette augmentation de la synthèse  
5 et/ou de la libération de facteur(s) neurotrophique(s) est la conséquence d'une modulation de la guanylate cyclase dépendante du monoxyde de carbone et/ou de l'inhibition d'une phosphodiesterase. Dans les deux cas, une augmentation des taux intracellulaires de GMPc sera observée.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur l'une ou l'autre enzyme  
10 (guanylate cyclase ou phosphodiesterase) ou combiner une action simultanée sur ces deux cibles. Dans ce dernier cas, une action synergique sera obtenue et se traduira par une forte augmentation intracellulaire de GMPc éventuellement associée à une augmentation d'AMPc. Pour certains états ou certaines pathologies, un inhibiteur mixte de phosphodiesterase, c'est-à-dire un inhibiteur agissant à la fois sur au moins  
15 deux familles différentes de phosphodiesterase (notamment les PDE2 et PDE4) sera préféré. Par exemple, un inhibiteur de phosphodiesterase de type 4 (PDE4) permettra de traiter la composante inflammatoire relative aux états ou pathologies ciblés. Cet effet anti-inflammatoire est notamment la conséquence d'une forte diminution dose dépendante de la production de facteur nécrosant des tumeurs de type alpha (TNF- $\alpha$ )  
20 par les cellules pro-inflammatoires. Par ailleurs, un inhibiteur de PDE4 permettra également de traiter la dépression, la démence ou encore l'anxiété.

Certaines molécules selon l'invention sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la phosphodiesterase de type 4 (PDE4), pouvant agir simultanément ou non, sur l'augmentation de la synthèse et de la libération d'un ou de plusieurs  
25 facteurs neurotrophiques. Ces inhibiteurs de PDE4 ont démontré un effet anti-inflammatoire marqué pouvant avantageusement être mis en œuvre pour le traitement et la prévention de maladies inflammatoires et auto-immunes. Les inhibiteurs de PDE4 (IPDE4) sont particulièrement intéressants pour le traitement de l'asthme et des bronchopathies chroniques obstructives, mais également d'autres  
30 affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les scléroses multiples



(notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida, la maladie de Crohn, l'ostéoporose ou de l'arthrite rhumatoïde, ou l'obésité. Les IPDE4 sont également pourvus d'effets centraux particulièrement avantageux pour le traitement de la

5 dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, du désordre bipolaire, des défauts de l'attention, de la fibromyalgie, des maladies de Parkinson et d'Alzheimer, de la sclérose amyotrophique, des scléroses multiples, des démences des corps de Lewy et d'autres désordres psychiatriques. Les nouveaux inhibiteurs de PDE4 sont avantageusement dépourvus d'effet émétique et hypotenseur.

10 Certains composés de l'invention sont avantageusement doués d'effets anti-inflammatoires, de propriétés immunomodulatrices, neurologiques, antimicrobiens, antiviraux ou encore d'effets cardiovasculaires. Ces propriétés associées à l'activité principale peuvent être dues à un pharmacophore différent de celui permettant d'engendrer la propriété principale. L'association de ces deux propriétés au sein

15 d'une même molécule est particulièrement avantageuse pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, du Sida, du diabète, ainsi que des troubles de la mémoire, notamment ceux liés à la sénescence. Dans certains cas, une propriété inhibitrice de PDE, des kinases dépendantes des cyclines, de la monoaminoxygénase ou du transporteur 'multidroque' permettra d'obtenir ces

20 propriétés associées.

Les composés selon l'invention sont en outre avantageusement doués d'un excellent tropisme central et avantageusement dénué d'effet hyperalgique et pro-inflammatoire. D'autres composés sont avantageusement dénués d'effets centraux et pénètrent de manière très faible le système nerveux central.

25 L'invention concerne également les procédés de préparation des composés de formule (I).

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

30 A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention dans lesquels Y est différent de chlore et de brome peuvent être

obtenus à partir d'un composé de formule (Ib) dans laquelle Y est un atome de chlore ou de brome en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $\text{NR}_x\text{R}_y$ , par réaction avec une amine de formule  $\text{HNR}_x\text{R}_y$ , dans un solvant organique à température ambiante. Comme solvant, on peut citer en particulier le dichlorométhane ou le diméthylformamide.
2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alkyle, par réaction avec un composé de formule  $\text{YLi}$ , dans un solvant anhydre à une température comprise entre  $-80$  et  $-20$  °C, de préférence aux alentours de  $-78$ °C. Comme solvant, on peut citer les éthers, notamment le tétrahydrofurane.
3. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  alcyn-1-yle, par réaction avec un composé de formule  $\text{YH}$ , dans lequel Y est un acétylénique vrai, en présence d'iodure de cuivre, de chlorure de palladium, de triphényl phosphine et d'une base, par exemple la triéthylamine. Comme solvant, on peut utiliser notamment l'acétonitrile; la réaction est effectuée de préférence à température ambiante.
4. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$ aryle, par réaction avec un composé aromatique, par exemple la *N,N*-diméthylaniline à une température comprise entre  $80$  et  $130$  °C, de préférence aux environs de  $120$ °C et en tube scellé. Comme solvant, on préfère utiliser un solvant aprotique polaire, par exemple le chloroforme. Ces composés peuvent être obtenus par un couplage au palladium en utilisant par exemple un acide boronique en présence d'une base, par exemple le bicarbonate de sodium.
5. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $\text{OR}_x$ , par réaction avec un alcool de formule  $\text{HOR}_x$  à température ambiante. Si  $\text{R}_x$  est égal à OH, l'alcool sera remplacé dans cette réaction par de l'eau ou un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium.
6. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $\text{SR}_x$ , par réaction avec un thiol de formule  $\text{R}_x\text{SH}$ . Comme solvant on peut citer notamment le tétrahydrofurane.

7. les composés où Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SH peuvent être obtenus directement en traitant les composés où Y est un groupe OH par le réactif de Lawesson.

Les composés de formule générale (Ib) selon l'invention dans lesquels Y est différent de chlore peuvent également être obtenus à partir d'un composé de formule (Ib) dans laquelle Y est un groupement  $\text{NR}_x\text{R}_y$  particulier par exemple, un groupement *N*-méthyl-*N*-phénylamino, *N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino, *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole en mettant en œuvre les méthodes suivantes:

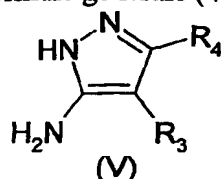
1. Lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe  $\text{NR}_x\text{R}_y$ , par réaction avec une amine de formule  $\text{HNR}_x\text{R}_y$ , dans un solvant protique à une température comprise entre 10°C et 130°C, de préférence autour de 90°C dans un tube scellé. Comme solvant, on peut citer en particulier le méthanol ou l'éthanol.
2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupement hydroxyle (OH), par réaction avec un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium, dans un solvant protique à une température comprise entre -10 et 100 °C, de préférence aux alentours de 25°C. Comme solvant, on peut citer les alcools, ou les mélanges alcool-eau notamment l'éthanol ou le mélange éthanol-eau.

Les composés de formule générale (I) selon l'invention dans lequel  $\text{R}_1$  représente un groupe  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle peuvent être préparés à partir des composés de formule générale (I) où  $\text{R}_1$  est égal à H, par une réaction d'alkylation utilisant une base, et un agent alkylant. Comme base on peut notamment citer le carbonate de potassium et l'hydrure de sodium. Les agents alkylants préférés sont les halogénures ou les époxydes. La présence d'un catalyseur de transfert de phase permet, selon les cas, d'améliorer les rendements de réaction.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle  $\text{X} = \text{S}$  selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle  $\text{X} = \text{O}$  par une réaction utilisant le réactif de Lawesson dans un solvant organique, par exemple le toluène.

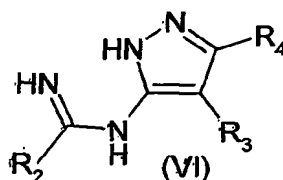
Les composés de formule générale (Ia) et (Ib) selon l'invention dans lesquelles  $\text{R}_1 = \text{H}$  peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes:

a) réaction d'un composé de formule générale (V)



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment;

avec un composé comprenant un groupe de formule  $R_2C(GP)=NH$ , dans laquelle  
 5  $R_2$  est tel que défini précédemment et GP représente un groupement partant, par exemple un atome d'halogène, un groupement  $(C_1-C_4)$ alcoxy ou un groupement thio $(C_1-C_4)$ alkyle, pour obtenir un composé de formule (VI)



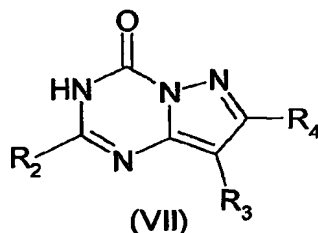
dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$ , et  $R_4$  sont tels que définis précédemment ;

10 b) réaction du composé de formule (VI) avec un diélectrophile, par exemple le carbonate de diéthyle ou un orthoester, pour obtenir un composé de formule (Ia) ou (Ib) dans lesquelles  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X et Y sont tels que définis précédemment et  $R_1$  est égal à H.

Le composé comprenant un groupe de formule  $R_2C(GP)=NH$  de l'étape a) est  
 15 de préférence un imidate de formule  $R_2(OMe)=NH.HCl$ , dans lequel  $R_2$  est tel que défini précédemment. La réaction est avantageusement effectuée en présence d'une base, par exemple l'acétate de sodium, dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvant l'acétonitrile. En fin de réaction, le produit est obtenu dans ce cas sous forme d'acétate.

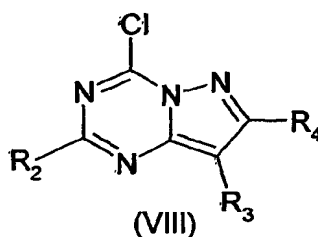
20 L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'une base, par exemple l'éthanolate de sodium, à une température comprise entre 20 et 150 °C de préférence aux alentours de 100°C, lorsque le diélectrophile utilisé est le carbonate d'éthyle, pendant une durée comprise entre 3 et 48 heures, de préférence autour de

24 heures. Dans ce cas, un composé de formule générale (VII) est obtenu, dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment.



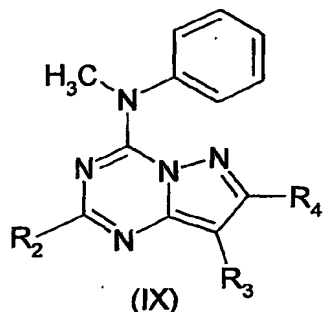
Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (VII), dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis ci-avant, en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe  $NR_xR_y$ , par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore ( $POCl_3$ ) et une amine tertiaire, par exemple la *N,N*-diméthylaniline dans un solvant aprotique à une température comprise entre 60°C et 140°C pour obtenir un composé de formule (VIII)



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment. Ce composé (VIII) peut être isolé ou directement converti en un composé de formule générale (Ib) dans laquelle Y est un groupe  $NR_xR_y$ , par réaction avec une amine de formule  $HNR_xR_y$ , à température ambiante.

2. lorsque Y dans la formule du produit final est un groupe  $NPhCH_3$ , par réaction avec de l'oxychlorure de phosphore ( $POCl_3$ ) et de la *N,N*-diméthylaniline dans un solvant aprotique à une température comprise entre 60°C et 140°C pour obtenir un composé de formule (IX)



dans laquelle  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment.

3. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe SH, par réaction avec le réactif de Lawesson dans un solvant aprotique.

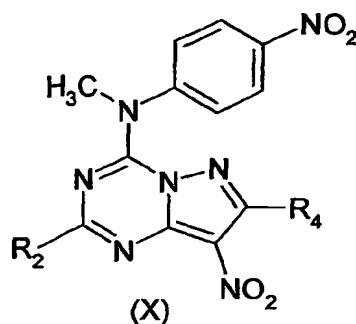
5 Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (IX) en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe  $NR_xR_y$ , par réaction avec une amine de formule  $HNR_xR_y$ , dans un solvant protique, à une température comprise entre 20°C et 130°C, de préférence autour de 100°C. Comme solvant on peut citer l'éthanol.

2. lorsque Y dans la formule du produit final (Ib) est un groupe OH, par réaction avec un hydroxyde, par exemple l'hydroxyde de sodium, dans un solvant protique, à une température comprise entre 20°C et 130°C, de préférence autour de 100°C. Comme solvant on peut citer l'éthanol.

3. lorsque  $R_3$  dans la formule du produit final (Ib) est un groupe acyle, par réaction d'un chlorure d'acide, de préférence en présence d'un acide de Lewis, à une température comprise entre 20°C et 80°C, de préférence autour de 60°C avec un composé de formule (IX) dans laquelle  $R_3$  est un atome d'hydrogène. Cette réaction est avantageusement conduite en l'absence de solvant. Parmi les acides de Lewis on peut notamment citer le chlorure d'étain (IV).

4. lorsque  $R_3$  dans la formule du produit final (Ib) est un groupe nitro, par réaction de l'acide nitrique, de préférence dans un milieu protique. Dans ce cas un produit de formule générale (X) est obtenu de manière majoritaire

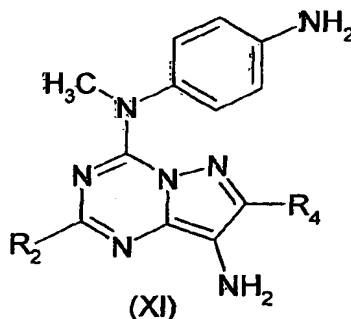


dans laquelle  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment.

- Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (X) par un
- 5 procédé comprenant les étapes suivantes:

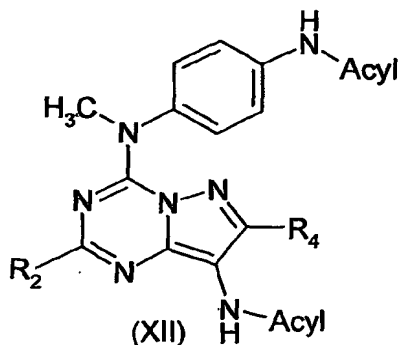
1. l'hydrogénation catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon.

Un composé de formule générale (XI) est alors obtenu



dans laquelle  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment.

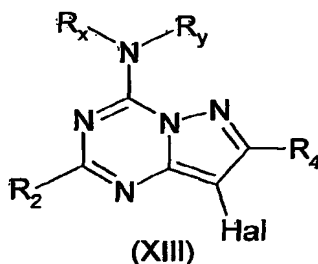
- 10 2. l'acylation d'un composé de structure générale (XI) en utilisant un agent acylant, de formule générale Acyl-GP où GP a les mêmes significations que précédemment. Comme agent acylant on peut citer les chlorures d'acide. Cette réaction est avantageusement conduite dans un solvant organique en présence d'une base. Comme base on peut citer la triéthylamine et comme solvant le dichlorométhane.
- 15 composé de formule générale (XII) est alors obtenu



dans laquelle  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment.

3. le composé de formule générale (XII) est transformé en composés de formule générale (Ib) selon l'invention par action d'un nucléophile de formule générale YH ou  $Y^-$ , dans laquelle Y est tel que défini précédemment. Y peut par exemple être une amine de type  $HNR_xR_y$  ou l'anion hydroxyde.

Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ib) selon l'invention peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (XIII)



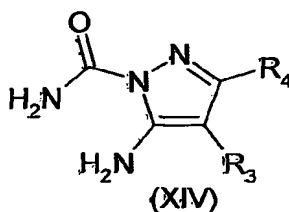
- 10 dans laquelle  $R_x$ ,  $R_y$ ,  $R_2$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome d'iode, en mettant en œuvre les méthodes suivantes :

1. une réaction de couplage au palladium en présence d'un acide boronique ou d'un alcène ou d'un alcyne ou de tout autre réactif classiquement utilisé dans ce type de réaction de couplage, à une température comprise entre 10 et 130°C.
2. par action d'une base forte, par exemple le *n*-butyllithium à une température comprise entre -20°C et -80°C, de préférence à -78°C. Un carbanion est alors obtenu en position 8 de la pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine. Ce carbanion peut ensuite être couplé avec différents agents électrophiles. Comme agents électrophiles les aldéhydes seront préférés.



Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale (Ia) ou (Ib) où  $R_3$  est un groupement acyle peuvent être obtenus selon l'invention à partir d'un composé de formule (Ia) ou (Ib) dans lesquelles  $R_3$  est un atome d'hydrogène, par réaction d'un chlorure d'acide, de préférence en présence d'un acide de Lewis, à une température comprise entre 20°C et 80°C, de préférence autour de 60°C avec un composé de formule (IX) dans laquelle  $R_3$  est un atome d'hydrogène. Cette réaction est avantageusement conduite en l'absence de solvant. Parmi les acides de Lewis on peut notamment citer le chlorure d'étain (IV).

Les composés de formule générale (VII) peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale (XIV)



dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis précédemment, avec un composé comprenant un agent électrophile, par exemple un orthoester, à une température comprise entre 10 et 140°C, de préférence autour de 100°C.

L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir une maladie humaine ou animale pour laquelle une augmentation de la synthèse et/ou la libération de facteurs neurotrophiques est recherchée.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I), pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir une maladie humaine ou animale pour laquelle une inhibition d'au moins une phosphodiesterase des nucléotides cycliques choisis parmi PDE2 et PDE4 est recherchée. Les inhibiteurs de PDE4 sont avantageusement dépourvus d'effet émétique et peuvent avantageusement être sélectifs vis-à-vis d'un sous-type de PDE4 choisi parmi PDE4A-D.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés de formule (I) pour la fabrication d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale.

Ainsi les compositions pharmaceutiques contenant les composés selon  
5 l'invention, notamment les pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines substituées peuvent être utilisées dans le traitement de troubles neurodégénératifs ou neurologiques des systèmes central et périphérique, y compris les troubles cognitifs liés à l'âge, tels que la sénilité et la maladie d'Alzheimer, les lésions des nerfs, les maladies à prions (notamment les encéphalopathies spongiformes de type maladie de Creutzfeldt-  
10 Jakob), les neuropathies périphériques, y compris les neuropathies associées à l'administration de médicaments (oncolytiques...), le syndrome de Down, les accidents vasculaires cérébraux et les affections avec spasmes telles que l'épilepsie. Les composés selon l'invention sont particulièrement intéressants dans le traitement de pathologies ou d'états dans lesquels les fonctions neuronales centrales ou  
15 périphériques, sont altérées, et plus particulièrement dans des états ou maladies résultant d'une mort neuronale excessive comme les troubles neurodégénératifs ou neurologiques des systèmes centraux et périphériques de nature chronique ou aiguë. On peut notamment citer à titre non limitatif les troubles cognitifs et mentaux liés à l'âge (notamment la sénilité), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la  
20 sclérose amyotrophique latérale, le syndrome de Down, les scléroses multiples, la maladie de Huntington's, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques (y compris les neuropathies associées à la prise de médicaments ou au diabète), les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un  
25 glaucome et de manière générale toute lésion de nerfs centraux ou périphériques...), ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques, ainsi que les troubles associés à ces états ou maladies qui peuvent être des troubles secondaires à la pathologie primaire. Dans de nombreux cas cités, c'est le plus souvent la mort progressive de motoneurones et/ou neurones sensitifs qui seront à l'origine des  
30 troubles observés. Dans certains cas, les compositions pharmaceutiques contenant les composés selon l'invention, notamment les pyrazolotriazines substituées, peuvent

être dénuées d'effet neurotrophique mais agir fortement comme inhibiteur de PDE2 ou de PDE4 ou combiner une action simultanée sur ces deux enzymes (inhibiteur de PDE2/PDE4 mixte). Ces composés sont particulièrement intéressants pour le traitement des maladies inflammatoires et autoimmunes.

- 5 Ce traitement peut également être administré à titre préventif, à des patients risquant de développer ces mêmes maladies.

Certains composés de l'invention présentent des effets anti-inflammatoires, des propriétés immunomodulatrices, neurologiques, antimicrobiennes, antivirales ou encore des effets cardiovasculaires. L'association de ces deux propriétés au sein  
10 d'une même molécule est particulièrement avantageuse pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, du Sida, ainsi que des troubles de la mémoire, notamment ceux liés à la sénescence.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies du système nerveux central, telles que plus  
15 spécifiquement la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les affections avec spasmes telle que l'épilepsie la fibromyalgie, la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »).

Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres  
20 agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés par voie injectable ou orale, comme par exemple par voie intraveineuse,  
25 intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée et orale étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions  
30 salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et sont connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions

peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, collyres, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc.

Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0,1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 50 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 50 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

L'invention est illustrée par les exemples et la figure qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

Les exemples 1 à 3 concernent la synthèse chimique et les exemples 4-7 illustrent l'activité pharmacologique des composés de l'invention.

La figure 1 représente l'effet de la molécule Ia5 sur les neurones en culture. Les neurones sont mis en culture dans le milieu Neurobasal à partir du cortex cérébral de rat fœtal selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4 et sont photographiés sans coloration 17 jours après la mise en culture. La culture A est une culture témoin sans composé. La molécule Ia5 a été ajoutée à la culture B au 8<sup>ème</sup> jour après la mise en culture à la concentration de 50 µM.

#### **EXEMPLE 1 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE VI-XIII (intermédiaires de synthèse)**

Les produits de départ sont disponibles dans le commerce ou peuvent être synthétisés par des méthodes classiques connues de l'homme du métier.

Acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)acétamidine.NaCl (VIa). Ajouter sous argon à une solution de 500 mg de 3-aminopyrazole et de 692 mg de chlorhydrate d'iminoacétate de méthyle dans 10 mL de CH<sub>3</sub>CN, 516 mg d'AcONa. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de CH<sub>3</sub>CN et 2 fois avec 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 1,34 g d'une poudre blanche, Rdt : 92%. Pf : 159°C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 1,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,86 (s, 1H pyrazole), 7,54 (s, 1H pyrazole).

Acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)trifluoroacétamidine (VIb). Ajouter sous argon à une solution de 1,18 g de 3-aminopyrazole dans 15 mL de CH<sub>3</sub>CN, 3,4 g de *S-p*-chlorophényltrifluorothioacétimide. Après 5 minutes, ajouter 812 µL d'AcOH au goutte à goutte. Après 8 heures, évaporer à sec. Ajouter 5 mL d'Et<sub>2</sub>O et 30 mL d'hexane. Laisser sous agitation vigoureuse pendant 30 minutes. Filtrer. Laver 2 fois avec 5 mL d'hexane, puis 2 fois avec 5 mL d'H<sub>2</sub>O. M : 178,12. Rdt = 93%. Pf : 132°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6,38 (d, *J* = 2,4, 1H pyrazole), 7,51 (d, *J* = 2,4, 1H pyrazole).

Pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa). Chauffer à reflux pendant 36 heures une solution de 1,0 g de 5-amino-2-pyrazolecarboxamide et de 3,0 mL d'orthoformate de triméthyle dans 50 mL de CH<sub>3</sub>CN. Laisser revenir à température ambiante. Laisser cristalliser pendant 2 jours. Filtrer les cristaux. Recristalliser dans CH<sub>3</sub>CN. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores.

2-Méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb). Ajouter 125 mg de Na à 10 mL d'EtOH anhydre. Lorsque le Na est entièrement consommé, ajouter sous atmosphère inerte à cette solution, 200 mg d'acétate de *N*-(pyrazol-3-yl)acétamidine.NaCl (VIa) et 605 µL de carbonate de diéthyle. Chauffer à reflux pendant 5 heures. Evaporer à sec. Reprendre dans 10 mL d'eau glacée. Ajouter une solution d'HCl 0,1N jusqu'à pH = 7 (contrôle au papier pH). Evaporer à sec.

Reprendre dans 7 mL d'eau glacée. Laisser cristalliser pendant 2 heures. Filtrer. Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient 110 mg du produit titre sous forme de cristaux incolores. M : 150,14. Rdt : 89%. Pf : 268°C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,38 (d, *J* = 1,8, H<sup>8</sup> pyrazole), 8,01 (d, *J* = 1,8, H<sup>7</sup> pyrazole), 12,48  
5 (s large, 1H échangeable, NH).

**2-Thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIc).** Ajouter par petites fractions 676 mg de Na dans 20 mL d'EtOH absolu. Lorsque le Na est entièrement consommé, ajouter 900 mg de *N*-éthoxycarbonyl-*N'*-(pyrazol-3-  
10 yl)thiourée. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'H<sub>2</sub>O glacée et laisser sous agitation vigoureuse pendant 20 minutes à 0°C. Filtrer. Laver 2 fois avec 5 mL d'EtOH puis 2 fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 671 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 95%. Pf : 295°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + 1gtte de D<sub>2</sub>O) : 5,51 (d, *J* =  
15 1,5, H<sup>8</sup> pyrazole), 7,48 (d, *J* = 1,5, H<sup>7</sup> pyrazole).

**2-Thiométhylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIId).** Ajouter au goutte à goutte 222 µL de MeI à une solution de 600 mg de 2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIc) dans 20 mL d'EtOH, 3 mL  
20 d'H<sub>2</sub>O et 3 mL de lessive de soude. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Filtrer les cristaux blancs du produit titre (sel de Na). Reprendre les cristaux dans 10 mL d'H<sub>2</sub>O et ajuster le pH à 8 (contrôle au papier pH). Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL d'H<sub>2</sub>O. On obtient 429 mg du produit titre sous forme d'une poudre blanche. M : 182,21. Rdt : 66%. Pf : 257°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, 1 goutte de  
25 DMSO-*d*<sub>6</sub> + CDCl<sub>3</sub>) : 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,92 (d, *J* = 2,0, 1H, H<sup>8</sup> pyrazole), 7,53 (d, *J* = 2,0, 1H, H<sup>7</sup> pyrazole).

**4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXa).** Chauffer à reflux un mélange de 1,0 g de pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa) dans 3 mL  
30 de dimétylaniline et 8 mL de POCl<sub>3</sub> pendant 2 heures. Evaporer le POCl<sub>3</sub>. Sécher à la pompe (1heure). Ajouter 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et au goutte à goutte 3 mL de

méthylaniline et 6 mL de triéthylamine. Après 1 heure à température ambiante, évaporer à sec et ajouter 30 mL d'eau glacée. Extraire 2 fois avec 30 mL d'Et<sub>2</sub>O, sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt1/Hexane2 puis AcOEt1/Hexane1). Recristalliser dans l'hexane. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 4,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,64 (d, 1H, 1H pyrazole), 7,44-7,72 (m, 5H, 5H Ar), 8,03 (d, 1H, 1H pyrazole), 8,48 (s, 1H, 2-H).

2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb). En remplaçant dans l'exemple IXa la pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIa) par la 2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (VIIb), on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 92%). Pf : 116°C.

2-Méthyl-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Xa). Ajouter 2,3 g de 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb) à 18 mL d'HNO<sub>3</sub> fumant à 0°C. Le milieu réactionnel se colore en rouge foncé. Après 10 minutes à 0°C, ajouter 300 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/glace. Un précipité vert se forme. Filtrer et laver 2 fois avec 20 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 6 mL de MeOH et 2 fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Purifier par chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50/Et<sub>2</sub>O 50). Triturer dans 15 mL d'Et<sub>2</sub>O. Filtrer et laver avec 2 fois 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 2,7 g du produit titre sous forme d'une poudre crème (Rdt : 85%). Pf : 256 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,85 (système AB, Δd = 0,94, J<sub>AB</sub> = 8,7, 4H, NO<sub>2</sub>Ph), 8,28 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

8-Amino-4-[*N*-(4-aminophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIa). Hydrogéner à pression atmosphérique une solution/suspension de 60 mg de 2-méthyl-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Xa), 60 mg de Palladium sur charbon dans 30 mL de MeOH pendant 2 heures. Filtrer sur célite. Laver 2 fois avec 10 mL de MeOH. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50/EtOH 10/AcOEt 40) puis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40/EtOH 20/AcOEt 40). On obtient une huile jaune, qui cristallise lorsqu'on la triture dans un

minimum d'Et<sub>2</sub>O (Rdt : 68%). Pf : 166°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,66 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6,83 (système AB, Δd = 0,29, J = 8,6, 4H, NH<sub>2</sub>Ph), 7,50 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

- 5 **8-Acétamido-4-[N-(4-acétamidophényl)-N-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIIa).** Ajouter goutte à goutte à 0°C, 47 μL de chlorure d'acétyle à une solution de 80 mg de 8-amino-4-[N-(4-aminophényl)-N-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIa) dans 7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. Ajouter goutte à goutte 96 μL de triéthylamine. Laisser revenir à température ambiante.
- 10 Evaporer à sec. Ajouter 15 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50/ AcOEt 40/EtOH 10) puis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40/AcOEt 40/EtOH 20). Evaporer à sec. Triturer dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 88 mg du produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 84%). Pf : 158 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,21 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>CO), 2,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,53 (système AB, Δd = 0,41, J<sub>AB</sub> = 8,8, 4H, CONHPh), 7,60 (s large, 2H, 2 NH échangeables), 8,35 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).
- 15

- 8-Iodo-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIIIa).** Ajouter 140 mg de NIS à une solution de 100 mg de 4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXa) dans 10 mL de CHCl<sub>3</sub>. Chauffer à reflux 30 minutes. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt/Hexane, 1 : 3). Recristalliser dans EtOH. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 91%. Pf : 193 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,19-7,44 (m, 5H, Ph), 7,77 (s, 1H, H<sup>7</sup> pyrazole), 8,3 (s, 1H, H<sup>2</sup> pyrazole).
- 20

- 25 **8-Iodo-2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (XIIIb).** En remplaçant dans l'exemple XIIIa la 4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXa) par la 2-méthyl-4-(N-méthyl-N-phénylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (IXb) on obtient de la même manière le
- 30 produit titre (Rdt : 78%).



**EXEMPLE 2 : SYNTHESE DES COMPOSES DE FORMULE Ib**

- 4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthyl]benzoate de méthyle (**Ib1**) Ajouter à -78°C et sous argon à une solution
- 5 de 160 mg de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**XIIIa**) dans 25ml de THF anhydre, 220 µL de *n*-BuLi à 15% dans l'hexane. Après 5 minutes à -78°C ajouter 115 mg de 4-formylbenzoate de méthyle. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Ajouter 30ml d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrer. Evaporer à sec. Purifier par
- 10 chromatographie (AcOEt1/Hexane1). Recristalliser dans Et<sub>2</sub>O/Hexane. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt = 93%). Pf : 68 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,22 (s, 1H, CH), 7,17-7,55 (m, 8H, 8 ArH), 8,01 (d, *J* = 8,2, 2H, 2 CH), 8,21 (s, 1H, 1 ArH).
- 15 8-[(2-Chlorephényl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (**Ib2**). Ajouter sous atmosphère inerte et à -78°C à une solution de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (500 mg, 1,27 mmol) dans 30 mL de THF, 640 µL (1,52 mmol, 1,2 éq) de *n*-butyl lithium (2.37 M dans l'heptane). Le mélange réactionnel est agité à -78°
- 20 pendant 5 min. Une solution de 2-chlorobenzaldéhyde (0,17 mL, 1,52 mmol, 1,2 éq) dans 5 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 1 h additionnelle, puis est hydrolysé par addition d'eau et concentré sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est partagé entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase organique est lavée par une solution saturée
- 25 de chlorure de sodium, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant: éther de pétrole/AcOEt 8:2) pour donner le produit titre (383 mg, 74%) sous forme d'un solide incolore : Pf = 153-155°C (méthanol); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 1,01 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.78-1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,73 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,63 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz, OH), 6,49 (d, 1H, *J* = 4,3 Hz, CH), 7,13-7,20 (m, 3H, H Ar), 7,28-7,38 (m, 6H, H Ar), 7,74-7,78 (m, 1H, H Ar); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 14,0
- 30

(CH<sub>3</sub>), 21,2 (CH<sub>2</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>), 42,1 (CH<sub>3</sub>), 65,0 (CH), 109,4 (C), 126,3 (2 CH), 127,1 (CH), 127,2 (CH), 127,8 (CH), 128,5 (CH), 129,0 (2 CH), 129,3 (CH), 132,0 (C), 141,2(C), 143,6 (CH), 144,6 (C), 148,6 (C), 149,1 (C), 165,6 (C); SM (IS) m/z 390 (M<sup>+</sup>+1, <sup>35</sup>Cl), 392 (M<sup>+</sup>+1, <sup>37</sup>Cl).

5

**8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib3).** Ajouter sous atmosphère inerte, 700 mg (8,05 mmol, 8 éq) de dioxyde de manganèse à une solution de 8-[(2-chlorophényl)(hydroxy)méthyl]-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib2) (380 mg, 0,93 mmol) dans 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante, puis filtré sur célite et évaporé. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt: 8/2) pour conduire au composé titre (346 mg, 90%) sous forme d'un solide incolore: Pf = 149-151°C (méthanol); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.65-1.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,73 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,15-7,19 (m, 2H, H Ar), 7,29-7,40 (m, 7H, H Ar), 7,95 (s, 1H, H Ar); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,9 (CH<sub>3</sub>), 20,4 (CH<sub>2</sub>), 40,8 (CH<sub>2</sub>), 42,3 (CH<sub>3</sub>), 109,1 (C), 126,2 (2 CH), 126,5 (CH), 127,5 (CH), 129,1 (2 CH), 129,6 (CH), 130,5 (CH), 130,9 (C), 132,0 (C), 140,2 (C), 144,3 (C), 146,9 (CH), 149,2 (C), 152,3 (C), 170,2 (C), 187,3 (CO); SM (IS) m/z 406 (M<sup>+</sup>+1, <sup>35</sup>Cl), 408 (M<sup>+</sup>+1, <sup>37</sup>Cl).

**8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(N-méthylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib4).** Une solution de 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib3) (320 mg, 0,79 mmol) et de méthylamine (33% wt. dans l'éthanol, 0,2 mL, 1,6 mmol, 2 éq) dans 10 mL d'éthanol est agitée en tube scellé pendant une nuit à 70°C. Après refroidissement, l'éthanol est évaporé. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9,5/0,5) pour conduire au composé titre (172 mg, 66%) sous forme d'un solide incolore: Pf = 116-118°C (méthanol). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,62-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,71 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,24 (d, 3H, J = 5,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 6,54 (s large, 1H, NH), 7,31-7,45 (m, 4H, H Ar), 8,26

(s, 1H, H Ar);  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,9 ( $\text{CH}_3$ ), 20,6 ( $\text{CH}_2$ ), 27,4 ( $\text{CH}_2$ ), 41,1 ( $\text{CH}_3$ ), 110,6 (C), 126,7 (CH), 128,8 (CH), 129,8 (CH), 130,7 (CH), 131,1 (CH), 140,1 (C), 147,6 (CH), 149,4 (C), 149,7 (C), 171,3 (C), 187,5 (CO); SM (IS) m/z 330 ( $\text{M}^+ + 1$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ), 332 ( $\text{M}^+ + 1$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ); HRMS (IC) pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}$ ; calculé: 330,1121; trouvé: 330,1123.

**3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5).** Chauffer à 55°C pendant 3 heures et sous atmosphère inerte un mélange de 1,0 g de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa), 2,5 mL d'acrylate de méthyle, 450 mg de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  et de 2,0 g d'iodure de tétrabutylammonium dans un mélange de DMF :  $\text{H}_2\text{O}$  : TEA (25 : 5 : 5). Evaporer à sec. Reprendre le résidu dans 200 mL d'AcOEt et laver deux fois avec 100 mL d' $\text{H}_2\text{O}$ . Sécher les fractions organiques sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporer à sec. Purifier le résidu par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane, 1 : 3). Recristalliser dans  $\text{Et}_2\text{O}$ /hexane. On obtient 790 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf : 139 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,82 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4,24 (m,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,63 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H, CH), 7,20-7,46 (m, 5H, 5 ArH), 7,78 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H, CH), 7,90 (s, 1H, CH), 8,31 (s, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 16,0, 44,1, 61,7, 107,3, 118,3, 127,8, 129,2, 130,8, 134,6, 145,8, 151,0, 151,6, 155,6, 169,0.

**3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6).** Hydrogéner à température ambiante et à pression atmosphérique pendant 6 heures une suspension de 1,2 g de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) et de 500 mg de Pd/C (10%) dans 80 mL de méthanol. Filtrer sur papier filtre. Recristalliser dans  $\text{Et}_2\text{O}$ /Hexane. On obtient 1,1 g du produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf = 74 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,66 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,99 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4,11 (m,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,17-7,41 (m, 5H, 5 ArH), 7,68 (s, 1H, CH), 8,19 (s, 1H, CH).  $^{13}\text{C}$ -RMN

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 15,8, 19,8, 36,2, 43,8, 61,9, 109,1, 127,7, 128,8, 130,6, 146,2, 149,6, 151,6, 153,2, 174,4.

**Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7).** Laisser sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, une solution équimolaire de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle Ib6 et de NaOH dans un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH, 1:9. Filtrer le précipité et reprendre dans un minimum d'eau, puis ramener le pH à 3-4 à l'aide d'HCl 1N. Filtrer le précipité. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,18-7,41 (m, 5H, 5 ArH), 7,69 (s, 1H, 1 ArH), 8,20 (s, 1H, 1 ArH).

**4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino]benzoate de méthyle (Ib8).** Laisser sous agitation à température ambiante pendant une heure une solution de 380 mg de O-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium (HBTU), 400 µL de *N*-méthylmorpholine, et de 297 mg d'acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7) dans 4 mL de DMF anhydre. Ajouter 152 mg de 4-aminobenzoate de méthyle, et laisser sous agitation pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est alors dilué avec 100 mL d'AcOEt, et laver deux fois avec 20 mL d'eau. Sécher les fractions organiques (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt/Hexane, 1:1 puis AcOEt). Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt = 78 %). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,18-7,21 (m, 2H, 2 ArH), 7,37-7,46 (m, 3H, 3 ArH), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2 CH), 7,71 (s, 1H, 1 ArH), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, 2 CH), 8,17 (sl, 1H, NH), 8,23 (s, 1H, 1 ArH).

**8-Benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9).** Ajouter sous argon 580 µL de chlorure de benzoyle à 227 mg de 2-méthyl-4-

(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (IXb). Ajouter au goutte à goutte 588  $\mu$ L de SnCl<sub>4</sub>. Chauffer à 60°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel se colore en noir. Verser dans 40 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 40 mL d'AcOEt. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et filtrer. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie  
5 (AcOEt1/Hexane2). On obtient 292 mg d'une huile qui cristallise lentement. Rdt : 85%. Pf : 121°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 7,20-7,60 (m, 8H Ar), 7,84-7,90 (m, 2H Ar), 8,05 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

**2-Méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-**  
10 **carboxylate d'éthyle (Ib10).** Remplacer dans l'exemple Ib9 le chlorure de benzoyle par le chlorure d'oxalyle puis évaporer à sec en fin de réaction. Ajouter 20 mL d'EtOH absolu et chauffer à reflux pendant 4 heures. Evaporer à sec. Ajouter 40 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/glacé. Extraire 3 fois avec 30 mL d'AcOEt. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier partiellement par chromatographie (AcOEt1/Hex1). Recristalliser dans  
15 EtOH. Pf : 202°C. SM (FAB, M + H<sup>+</sup>) : 312. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 1,36 (t, *J* = 7,1, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4,36 (q, *J* = 7,1, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,14-7,18 (m, 2H Ar), 7,35-7,41 (m, 3H Ar), 8,06 (s, H<sup>7</sup> pyrazole).

**3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate de**  
20 ***tert*-butyle (Ib11).** En remplaçant dans l'exemple Ib5 l'acrylate d'éthyle par l'acrylate de *tert*-butyle, on obtient de la même manière le produit titre (87%) sous forme d'un solide incolore.

**3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate de**  
25 ***tert*-butyle (Ib12).** En remplaçant dans l'exemple Ib6 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) par le 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate de *tert*-butyle (Ib11), on obtient de la même manière le produit titre (76%) sous forme d'un solide incolore. Ce produit peut être transformé en acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-  
30 phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl] propionique (Ib7) par simple clivage

de l'ester *tert*-butylique en utilisant de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane (Rdt : 95%).

**4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib13).**

- 5 Dissoudre 80 mg de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIb) dans 6 mL de toluène dégazé. Ajouter 25 mg de *tétrakis*triphénylphosphine palladium(0), 210 µL de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M dans H<sub>2</sub>O et 30 mg d'acide benzèneboronique en solution dans 30 µL d'EtOH. Chauffer à 90°C pendant 15 heures sous argon. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt
- 10 50/Hexane 50). On obtient 40 mg du produit titre sous forme d'une poudre crème. Rdt : 78%.

**4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(4-fluorophényl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine**

- (Ib14). En remplaçant dans l'exemple Ib13 l'acide benzèneboronique par l'acide 4-fluorobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre (78%) sous
- 15 forme d'un solide incolore.

**8-[(3-Furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15).**

- 20 chlorobenzaldéhyde par le 3-furaldéhyde on obtient de la même manière le produit titre (65%) sous forme d'un solide incolore. Pf = 142-144°C (méthanol); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.79-1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,75 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,70 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, OH), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,08 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, CH), 6,43 (s large, 1H, H Ar), 7,15-7,18 (m, 2H, H Ar), 7,32-7,41 (m, 5H, H Ar), 7,54 (m, 1H, H Ar); <sup>13</sup>C -RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,0 (CH<sub>3</sub>), 21,2 (CH<sub>2</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>), 42,0 (CH<sub>3</sub>), 60,8 (CH), 109,4 (CH), 110,3 (C), 126,2 (2 CH), 127,1 (CH), 128,4 (C), 129,0 (2 CH), 139,5 (CH), 143,2 (CH), 143,4 (CH), 144,6 (C), 148,3 (C), 149,1 (C), 165,5 (C); SM (IS) *m/z* 364 (M<sup>+</sup>+1).
- 25

- 30 **8-(3-Furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib16).** Ajouter à 0°C et sous atmosphère inerte, 312 mg (8,25 mmol,

9 éq) de borohydrure de sodium à 2 mL d'acide trifluoroacétique. A ce mélange et à 15°C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 8-[(3-furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib15) (333 mg, 0,92 mmol) dans le dichlorométhane (5 mL). La solution est alors agitée à  
5 température ambiante pendant 2 h, puis diluée par addition d'eau et basifiée par ajout d'hydroxyde de sodium. Le produit est extrait par le dichlorométhane, séché (MgSO<sub>4</sub>) et évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt: 8/2) pour conduire au composé titre (286 mg, 90%) sous forme d'une huile incolore. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d  
10 1,03 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,81-1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,77 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,31 (s large, 1H, H Ar), 7,15-7,18 (m, 2H, H Ar), 7,22 (s large, 1H, H Ar), 7,30-7,40 (m, 4H, H Ar), 7,56 (s, 1H, H Ar); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 14,1 (CH<sub>3</sub>), 18,4 (CH<sub>2</sub>), 21,4 (CH<sub>2</sub>), 41,0 (CH<sub>2</sub>), 42,0 (CH<sub>2</sub>), 106,5 (C), 111,4 (CH), 124,1 (C), 126,1 (2 CH), 126,8 (CH), 128,9 (2 CH), 139,4  
15 (CH), 142,9 (CH), 144,9 (CH), 145,0 (C), 148,5 (C), 149,4 (C), 164,9 (C); SM (IS) *m/z* 348 (M<sup>+</sup>+1).

**8-(3-Furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib17).** En remplaçant dans l'exemple Ib4 le 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) par le 8-(3-furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib16) on obtient de la même manière le produit titre (90%) sous forme d'une huile incolore. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 1,02 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,80-1,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,74 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,20 (d, 3H, *J* = 5,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 3,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,34 (s large, 1H, H Ar), 6,49 (s large, 1H, NH), 7,26 (s large, 1H, H Ar), 7,34 (s large, 1H, H Ar), 7,74 (s, 1H, H Ar); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d 14,1 (CH<sub>3</sub>), 18,4 (CH<sub>2</sub>), 21,7 (CH<sub>2</sub>), 27,3 (CH<sub>3</sub>), 41,4 (CH<sub>2</sub>), 107,8 (C), 111,4 (CH), 124,2 (C), 139,5 (CH), 143,0 (CH), 145,0 (CH), 146,3 (C), 149,4 (C), 166,2 (C); SM (IS) *m/z* 272 (M<sup>+</sup>+1); HRMS (IC) pour C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O; calculé: 272,1511; trouvé: 272,1513.

**8-[(Hydroxy)(2-thiényl)méthyl]-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib18).** En remplaçant dans l'exemple Ib2 le 2-chlorobenzaldéhyde par le 2-thiophénecarboxaldéhyde, on obtient de la même manière le produit titre (68%) sous forme d'un solide incolore: Pf = 150-152°C

5 (méthanol). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02 (t, 3H, J = 7,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,79-1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,75 (t, 2H, J = 7,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,15 (d, 1H, J = 4,5 Hz, OH), 6,35 (d, 1H, J = 4,5 Hz, CH), 6,91-6,97 (m, 2H, H Ar), 7,15-7,19 (m, 2H, H Ar), 7,23 (dd, 1H, J = 1,3, 4,9 Hz, H Ar), 7,32-7,40 (m, 3H, H Ar), 7,56 (s, 1H, H Ar); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,0 (CH<sub>3</sub>), 21,2 (CH<sub>2</sub>), 40,6 (CH<sub>2</sub>), 42,1 (CH<sub>3</sub>),

10 64,5 (CH), 110,3 (C), 124,3 (CH), 124,9 (CH), 126,3 (2 CH), 126,6 (CH), 127,2 (CH), 129,0 (2 CH), 143,4 (CH), 144,6 (C), 148,0 (C), 148,4 (C), 149,1 (C), 165,7 (C); SM (IS) m/z 380 (M<sup>+</sup>+1).

**4-(N-Méthyl-N-phénylamino)-2-n-propyl-8-(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib19).** En remplaçant dans l'exemple Ib16 le 8-[(3-furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib15) par le 8-[(hydroxy)(2-thiényl)méthyl]-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib18), on obtient de la même manière le produit titre (90%) sous forme d'une huile incolore: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,

20 CDCl<sub>3</sub>) δ 1,03 (t, 3H, J = 7,3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,81-1,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,77 (t, 2H, J = 7,3 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,83-6,89 (m, 2H, H Ar), 7,09 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz, H Ar), 7,15-7,18 (m, 2H, H Ar), 7,28-7,40 (m, 3H, H Ar), 7,60 (s, 1H, H Ar); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,1 (CH<sub>3</sub>), 21,4 (CH<sub>2</sub>), 23,1 (CH<sub>2</sub>), 40,9 (CH<sub>2</sub>), 42,0 (CH<sub>3</sub>), 106,6 (C), 123,5 (CH), 124,8 (CH), 126,1 (2 CH), 126,8

25 (CH), 126,9 (CH), 128,9 (2 CH), 143,9 (C), 144,9 (CH), 145,0 (C), 148,5 (C), 149,3 (C), 165,1 (C); SM (IS) m/z 364 (M<sup>+</sup>+1).

**4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propyl-8-(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib19).** En remplaçant dans l'exemple Ib4 le 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (Ib3) par le 4-(N-méthyl-N-phénylamino)-2-n-propyl-8-(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-

30



triazine (Ib19), on obtient de la même manière le produit titre (92%) sous forme d'un solide incolore. Pf = 53-55°C;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.81-1.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.20 (d, 3H,  $J$  = 5.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.57 (s large, 1H, NH), 6.87-6.92 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.11 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 5.1 Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.80 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ), 107.9 (C), 123.7 (CH), 124.9 (CH), 126.9 (CH), 144.0 (C), 145.1 (CH), 146.3 (C), 149.4 (C), 166.4 (C); SM (IS)  $m/z$  288 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

10 **4-(*N*-cyclopropylamino)-2-*n*-propyl-8-[(2-thiényl)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib21).** En remplaçant dans l'exemple Ib4 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) par le 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl-8-[(2-thiénylméthyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib19) et la méthylamine par la cyclopropylamine, on obtient de la même  
15 manière le produit titre (80%) sous forme d'un solide incolore. Pf = 52-53°C;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.71-0.76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.91-0.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.03 (t, 3H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.82-1.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.78 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.99-3.07 (m, 1H, CH), 4.24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.55 (s large, 1H, NH), 6.86-6.92 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.11 (dd, 1H,  $J$  = 1.1, 5.1 Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.83 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
20 7.2 (2  $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.4 (CH), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ), 108.0 (C), 123.7 (CH), 124.9 (CH), 126.9 (CH), 144.0 (C), 145.0 (CH), 146.2 (C), 149.7 (C), 166.5 (C); SM (IE)  $m/z$  313 (M).

***N*-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ib22).** En remplaçant dans l'exemple Ib8 le 4-aminobenzoate de méthyle par la 2-(3,4-dihydroxyphényl)éthylamine on obtient de la même manière le produit titre (22%) sous forme d'un solide incolore: SM (IS)  $m/z$  433 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

30 **3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]propionamide (Ib23).** Ajouter à 0°C et sous argon, (41

mg, 0,34 mmol) de DMAP à une solution de *N*-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidinone (0,071 mL, 0,50 mmol) dans le dichlorométhane (8 mL). L'acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique (Ib7) (100 mg, 0,34 mmol), puis l'EDCI (78 mg, 0,40 mmol) sont successivement additionnés au milieu réactionnel. La solution finale est agitée une nuit à température ambiante. Après addition d'eau et extraction, la phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage et évaporation de la phase organique, le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 92:8) pour donner le produit titre (132 mg, 93%, gomme). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58-1,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,97-2,07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,38 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,54 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,01 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,15 (q large, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,26 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,36 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,73 (t large, 1H, *J* = 5,9 Hz, NH), 7,16-7,19 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7,30-7,42 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7,67 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 8,16 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 17,7 (CH<sub>2</sub>), 18,8 (CH<sub>2</sub>), 26,4 (CH<sub>2</sub>), 30,7 (CH<sub>2</sub>), 35,6 (CH<sub>2</sub>), 36,7 (CH<sub>2</sub>), 39,4 (CH<sub>2</sub>), 42,1 (CH<sub>3</sub>), 47,1 (CH<sub>2</sub>), 107,7 (C), 126,0 (2 CH), 127,0 (CH), 128,9 (2 CH), 144,5 (C), 144,6 (CH), 147,7 (C), 149,9 (C), 151,4 (CH), 172,1 (CO), 175,5 (CO); SM (IS) *m/z* 422 (M<sup>+</sup>+1).

*N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ib24). En remplaçant dans l'exemple Ib8 le 4-aminobenzoate de méthyle par la 2-(hydroxy)-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthylamine on obtient de la même manière le produit titre (22%) sous forme d'un solide incolore: SM (IS) *m/z* 449 (M<sup>+</sup>+1).

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-D-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib25). Agiter pendant 15 minutes sous atmosphère inerte un mélange de 62 mg de bis(dibenzylidèneacétone)Pd(0) et de 66 mg de triphénylarsine dans 5 mL d'acétonitrile anhydre. Transférer ce complexe à l'aide d'une seringue dans une solution de 500 mg de 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (XIIIa), 200 mg de 1,4-anhydro-2-déoxy-D-érythro-pent-1-énitol et

380  $\mu$ L de tri-*n*-butylamine dans 15 mL d'acétonitrile anhydre. Chauffer à 60°C pendant 12 heures. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 50/Hex 50) puis AcOEt. Recrystalliser dans AcOEt/Hex. On obtient 327 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores: SM (IS)  $m/z$  340 ( $M^+$ +1).

5

4-[*N*-Méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-( $\beta$ -D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib26). En remplaçant dans l'exemple (Ib25) la 8-iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine par la 8-iodo-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine on obtient de la même manière le produit titre (Rdt : 61%).

10

8-(2'-Déoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib27). Ajouter sous argon à une solution de 165 mg de 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-( $\beta$ -D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib25) dans 15 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhydre, 500 mg de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 25 minutes, évaporer à sec et purifier par chromatographie (AcOEt puis AcOEt 9/EtOH 1). Après recrystallisation (EtOH/Et<sub>2</sub>O), on obtient 120 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores: SM (IS)  $m/z$  342 ( $M^+$ +1).

15

8-(2'-Déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib28). Ajouter goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à -78°C à une solution de 550 mg de 4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-( $\beta$ -D-*glycéro*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib25) dans 100 mL de THF anhydre, 3.0 mL de  $\text{KB}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5]_3\text{H}$  (K-selectride®). Laisser sous agitation à -78°C pendant 30 minutes. Ajouter 100  $\mu$ L d'acide acétique et ramener à température ambiante. Après purification par chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90/EtOH 10) et recrystallisation dans EtOH/Et<sub>2</sub>O, on obtient 324 mg du produit titre: SM (IS)  $m/z$  342 ( $M^+$ +1).

20

25

4-Amino-8-(2'-déoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib29). En remplaçant dans l'exemple (Ib4) la 8-(2-chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-

30

phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib3) par la 8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib27) et la méthylamine par une solution d'éthanol saturée en ammoniac, on obtient de la même manière le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 63%).

5

**4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib30).** En remplaçant dans l'exemple (Ib29) la 8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib27) par la 8-(2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib28) on obtient de la même manière le produit titre sous forme d'une poudre blanche (Rdt : 56%).

10

### EXEMPLE 3 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE Ia

**8-Benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia1).** Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12 heures, une solution de 300 mg de 8-benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 100 mg de NaOH dans 10 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH (2 : 8). Évaporer à sec. Ajouter 3 mL d'H<sub>2</sub>O, neutraliser à l'aide d'HCl 1N (pH = 6-7). Filtrer et laver avec un minimum d'H<sub>2</sub>O. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 68%). Pf : 225°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,14-7,34 (m, 5H, Ph), 7,91 (s, H<sup>7</sup> pyrazole), 12,39 (s large, 1H échangeable, NH).

15

20

25

30

**Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionique (Ia2).** Chauffer à reflux pendant 15 minutes une solution de 700 mg de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6), 300 mg de soude dans un mélange de 700 µL d'H<sub>2</sub>O et de 6 mL d'éthanol. Refroidir le milieu réactionnel à 0 °C. Filtrer les cristaux obtenus. Dissoudre dans 7 mL d'H<sub>2</sub>O et acidifier à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré. Laisser sous agitation à 0 °C pendant 5 minutes. Filtrer les cristaux formés. Laver deux fois avec 1 mL d'H<sub>2</sub>O, une fois avec 1 mL d'EtOH et deux fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Recristalliser dans

EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient 480 mg du produit titre sous forme de cristaux incolores. Pf = 277 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,6 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,80 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,97 (s, 2H, 2 CH), 12,1 (sl, 1H, OH), 12,4 (sl, 1H, OH).

- 5    **3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ia3).** Chauffer à 50°C pendant 10 minutes une solution de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5, 200 mg) et de 60 mg de NaOH dans un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH, 1 :9. Evaporer à sec. Ajouter 15 mL d'H<sub>2</sub>O et ramener le pH à 7-8 à l'aide d'une solution d'HCl 0,1 N. Extraire 3 fois  
10 avec 30 mL d'AcOEt. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4, EtOH 1). Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. On obtient le produit titre sous forme de cristaux incolores (Rdt : 27%). Pf : 253°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,23 (t, *J* = 7,1, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,15 (q, *J* = 7,1, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,65 (d, *J* = 16,1, 1H, CH), 7,60 (d, *J* = 16,1, 1H, CH), 8,17 (s, 1H, CH), 8,49 (s, 1H, CH).

15

- 4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de sodium (Ia4).** En remplaçant dans l'exemple Ia2 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6) par le 4-[(hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]  
20 benzoate de méthyle (Ib1) on obtient, après salification de la fonction acide carboxylique par la soude, le produit titre (Rdt : 82%). Pf > 300°C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 5,42 (sl, 1H, NH), 5,84 (s, 1H, CH), 7,27-7,47 (m, 3H, 3 ArH), 7,71-7,79 (m, 3H, 3 CH).

- 25    **4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5).** En remplaçant dans l'exemple Ia2 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6) par le 4-[[1-oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]  
amino]benzoate de méthyle (Ib8) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt  
30 = 82%). <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, D<sub>2</sub>O) : 2,98 (t, *J* = 7,2, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,30 (t, *J* = 7,2, 2H,

CH<sub>2</sub>), 7,60 (d,  $J = 8,50$ , 2H, 2 ArH), 8,08 (d,  $J = 8,50$ , 2H, 2 ArH), 8,13 (s, 1H, 1 ArH), 8,17 (s, 1H, 1 ArH). MS : 328 (M+H)<sup>+</sup>.

**8-Benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one (Ia6).** En remplaçant dans

5 l'exemple Ia2 l'acide 8-benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine (Ib9) par 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle (Ib6) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 92%).

10 ***N*-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionamide (Ia7).** En remplaçant dans l'exemple Ia3 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) par le *N*-[2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ib22) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 91%); SM (IS)  $m/z$  344 (M<sup>+</sup>+1).

**3-[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]propionamide (Ia8).** Une solution de NaOH 5N (0,28 mL, 1,42 mmol) est ajoutée à une solution de 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]propionamide (Ib23) (120 mg, 0,28 mmol) dans 20 l'éthanol (10 mL). La solution est agitée pendant 5 h à température ambiante. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 85:15) pour conduire au composé titre (62 mg, 66%, solide); PF = 180-181°C (méthanol). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,50-1,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,84-1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,19 (t, 2H,  $J = 7,9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,38 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,78 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,99 (q large, 2H,  $J = 6,4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3,10 (t, 2H,  $J = 7,1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 3,28 (t, 2H,  $J = 7,1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 7,80 6,73 (t large, 1H,  $J = 5,9$  Hz, NH), 7,88 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,93 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 17,5 (CH<sub>2</sub>), 18,5 (CH<sub>2</sub>), 26,9 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 35,7 (CH<sub>2</sub>), 36,2 (CH<sub>2</sub>), 39,5 (CH<sub>2</sub>), 46,3 (CH<sub>2</sub>), 111,3 (C), 145,1 (CH), 145,8 (C), 171,1 (2 CO), 173,8 (CO); SM (IS)  $m/z$  333 (M<sup>+</sup>+1).

*N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ia9). En remplaçant dans l'exemple Ia3 le 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle (Ib5) par le *N*-[2-hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide (Ib24) on obtient de la même manière le produit titre (Rdt = 83%): SM (IS)  $m/z$  360 ( $M^+ + 1$ ).

#### 10 EXEMPLE 4 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: STIMULATION DE LA SYNTHÈSE DE FACTEURS NEUROTROPHIQUES

Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés neurotrophiques. L'idée est donc d'observer le comportement d'une culture cellulaire de neurones en absence et présence de telles molécules. La molécule nommée Ia5 utilisée au cours de cet exemple est une molécule de structure générale Ic<sub>1</sub>, où  $n = 2$  et  $m = 0$  sous forme de sel de sodium.

##### *Préparation des Neurones.*

Des rats de souche Sprague Dawley sont élevés dans le Laboratoire jusqu'à l'âge adulte, soit trois mois après leur naissance. Ils sont nourris *ad libitum* dans des salles à une température de  $22 \pm 2$  °C et où le cycle de lumière est de 12 heures d'éclairage (journée) et 12 heures d'obscurité.

Les animaux adultes sont mis en accouplement et les rates sont séparées le lendemain. Au bout de 16 jours, les rates gestantes subissent une césarienne et les fœtus sont mis dans une boîte de Petri de 100 mm de diamètre. Ils sont transférés dans la hotte à flux laminaire, en milieu stérile. Les fœtus sont isolés par unités et sont disséqués sous une loupe binoculaire en milieu stérile. Le cortex cérébral est isolé et mis dans un tube contenant du milieu Neurobasal sans antibiotique. Le tissu est dissocié par aspirations-refoulement en cellules unitaires dans un volume de 2 ml. La suspension cellulaire est ensuite délicatement déposée sur 2 ml de sérum de veau fœtal inactivé. Le tube est centrifugé à basse gravité (800 g) pendant 5 min à température ambiante. Le culot cellulaire est récupéré et les cellules sont remises en

suspension dans du milieu Neurobasal complet. Les cellules sont comptées à l'hématimètre de Mallassez en présence de bleu trypan pour déterminer la viabilité cellulaire. La mise en culture a lieu par addition de 800.000 cellules à des boîtes de Petri de 60 mm de diamètre contenant le milieu Neurobasal complet préalablement  
5 préchauffé et équilibré dans un incubateur à CO<sub>2</sub>. Ces boîtes ont été préalablement recouvertes d'une couche de polylysine la veille de la manipulation. La température de l'incubateur est réglée à 37°C, le taux de CO<sub>2</sub> à 5 % et l'humidité est saturante. Les boîtes de Pétri contenant les cellules sont ensuite mises dans l'incubateur. Environ deux heures après la mise en culture, les cellules qui étaient réfringentes  
10 aussitôt après l'ensemencement deviennent noires, signe d'une adhésion au fond de la boîte de Pétri. Vingt quatre heures après la mise en culture, les neurites commencent à pousser. La croissance se poursuit pendant une dizaine de jours, puis, des signes de sénescence commencent à apparaître. Ces cultures constituent des cultures de neurones primaires.

15

#### *Traitements des Neurones.*

Les cultures de neurones telles que préparées ci-dessus servent de témoins. 5 boîtes seront utilisées afin d'avoir une approche statistique.

Dans les autres boîtes, la molécule à tester est ajoutée à différentes concentration :  
20 0,1 µmol/l, 1 µmol/l et 10 µmol/l. Dans chaque cas, la manipulation est répétée 5 fois.

Les neurones sont examinés au microscope inversé à contraste de phase (Zeiss Axiovert 135) tous les jours après ensemencement.

Les neurones sont photographiés à divers grossissements à l'aide d'un appareil  
25 photographique et comparés entre séries.

#### *Résultats*

La présence de la molécule Ia5 sur les neurones se traduit par un développement des neurites plus important que dans les cellules servant de contrôle.  
30 On observe un épaississement et un allongement des neurites en B par rapport au témoin A (figure 1).



On note également que le fait de rajouter du surnageant de culture d'astrocytes contribue à augmenter la densité des neurites en présence de la molécule, comparativement au témoin.

## 5 **EXEMPLE 5 : INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES.**

### *Détermination de l'inhibition de la PDE4.*

Cette nouvelle famille de composés a été testée comme inhibiteur de phosphodiesterase de type 4 humaine (source: cellules U-937) en suivant le procédé décrit par Torphy, T. J., Zhou, H. L. et Cieslinski, L. B. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263, 1195-1205). La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique ( $CI_{50}$ ) a été déterminée à une concentration de substrat ( $[^3H]AMPc + AMPc$ ) égale à 1  $\mu M$ , le temps d'incubation étant de 30 minutes à 30°C. Une mesure quantitative du produit d'hydrolyse  $[^3H]-5'-AMP$  a été déterminée par scintillation. Les composés sont comparés au témoin rolipram, qui dans ce test présente une  $CI_{50}$  de 0,39  $\mu M$ . Les composés les plus puissants selon l'invention possèdent une  $CI_{50}$  comprise entre 20 nM et 0,01 nM.

### 20 *Détermination de l'inhibition de la PDE2.*

Cette nouvelle famille de composés a été testée comme inhibiteur de phosphodiesterase de type 2 humaine (source: cellules U-937) en suivant le procédé décrit par Torphy, T. J., Zhou, H. L. et Cieslinski, L. B. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263, 1195-1205). La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique ( $CI_{50}$ ) a été déterminée à une concentration de substrat ( $[^3H]AMPc + AMPc$ ) égale à 1  $\mu M$ , le temps d'incubation étant de 30 minutes à 30°C. Une mesure quantitative du produit d'hydrolyse  $[^3H]-5'-AMP$  a été déterminée par scintillation. Les composés sont comparés au témoin EHNA, qui dans ce test présente une  $CI_{50}$  de 2,1  $\mu M$ . Les composés les plus puissants selon l'invention possèdent une  $CI_{50}$  comprise entre 5  $\mu M$  et 1 nM.

*Détermination de la sélectivité vis-à-vis des PDE1, 3, 5 et 6.*

Les composés les plus actifs sur la PDE2 et/ou PDE4 ont été testés pour leur sélectivité vis-à-vis des phosphodiesterases des nucléotides cycliques suivantes : PDE1 (bovine), PDE3 (humaine), PDE5 (humaine) et PDE6 (bovine) en suivant les  
5 procédés respectivement décrits par : (i, PDE1) Nicholson C. D., JACKMAN S. A. et WILKE R. (*Brit. J. Pharmacol.* **1989**, *97*, 889-897) ; (ii, PDE3 et PDE5) Weishaar, R.E., Burrows, S. D., Kobylarz, D. C., Quade, M. M. and Evans, D. B. (*Biochem. Pharmacol.*, **1986**, *35*, 787-800); (iii, PDE6) Ballard, A. S., Gingell, C. J., Tang, K., Turner, L. A., PRICE, M. E. (*J. Urol.*, **1998**, *159*, 2164-2171). La concentration de  
10 substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique ( $CI_{50}$ ) a été déterminée pour les PDE1 et PDE3 à une concentration de substrat ( $[^3H]AMPc + AMPc$ ) égale à 1  $\mu M$ , le temps d'incubation étant de 30 minutes à 30°C. Dans le cas des PDE 5 et 6, le substrat utilisé est le ( $[^3H]GMPc + GMPc$ ) à une concentration de 1  $\mu M$  pour la PDE5 et 2  $\mu M$  pour la PDE6. Une mesure quantitative des produits d'hydrolyse  $[^3H]-5'$ -  
15 AMP et  $[^3H]-5'$ -GMP a été déterminée par scintillation. Les composés sont comparés aux témoins suivants : 8-méthoxy-IBMX ( $CI_{50} = 2,9 \mu M$ ) pour la PDE1, milrinone ( $CI_{50} = 0,25 \mu M$ ) pour la PDE3, dipyridamole ( $CI_{50} = 0,5 \mu M$ ) pour la PDE5, zaprinast ( $CI_{50} = 0,38 \mu M$ ) pour la PDE6.

Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance  
20 et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase de type 4 ou de la phosphodiesterase de type 2, dans la mesure où ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3. Le coefficient de sélectivité est, pour les composés les plus puissants, supérieur à 100. Idéalement, ce coefficient est supérieur à 1000 ou 10000 pour les composés de l'invention les plus puissants. Dans  
25 certains cas, des molécules possédant des activités proches pour la PDE2 et la PDE4 ont été obtenues. Ces composés sont en revanche sélectifs vis-à-vis des autres types de PDE (PDE1, 3, 5, et 6).

### EXEMPLE 7 : PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES DES COMPOSES DE L'INVENTION

Les composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés anti-inflammatoires sur des cellules mononucléées de sang veineux (PBMC). Plus particulièrement, les cellules ont été incubées durant 24 heures en présence de la molécule testée, après activation par du lipopolysaccharide (LPS) (1µg/ml) en suivant le protocole décrit par Schindler, R., Mancilla, J., Endres, S., Ghorbani, R., Clark, S. C. et Dinarello, C. A. (*Blood*, 1990, 75, 40-47). Après incubation, les concentrations de TNFα ont été mesurées dans les surnageants de culture par méthode EIA. Les composés sont comparés au témoin dexaméthasone, qui dans ce test présente une CI<sub>50</sub> de 4,6 µM. Les composés les plus puissants selon l'invention possèdent une CI<sub>50</sub> inférieure à 1µM, c'est-à-dire qu'ils sont notablement plus actifs que la dexaméthasone. Certains composés de l'invention possèdent une CI<sub>50</sub> comprise entre 100 nM et 1 nM sur ce test.

### EXEMPLE 8 : EFFET NEUROPROTECTEUR SUR MODELES D'APOPTOSE INDUITE.

*Effet neuroprotecteur sur un modèle d'apoptose induite par la suppression de BDNF.*

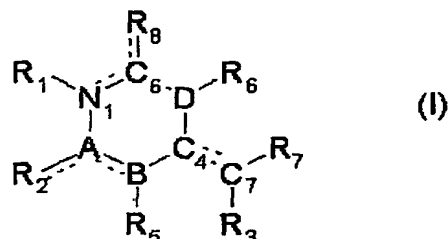
Ce test a été réalisé en suivant le protocole décrit par Estevez A. G. *et al.* (*J. Neurosci.* 1998, 18(3), 923-931). Brièvement, lorsque des cultures primaires de cellules embryonnaires de motoneurones de rat sont privées du "brain-derived neurotrophic factor" (BDNF), une induction de la "nitric oxide synthase" neuronale (NOS) a été observée, entraînant la mort progressive des neurones par apoptose : entre 18 et 24 heures après avoir réalisé la préparation biologique, plus de 60% des neurones meurent. Dans ce modèle d'apoptose induite, le composé 4-[[1-(oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5) protège les neurones à plus de 70% à une concentration de 1 mM.

*Effet neuroprotecteur sur un modèle d'apoptose de motoneurones induite par le peroxynitrite.*

Ce test a été réalisé en suivant le protocole décrit par Cassina P. *et al.* (*J. Neurosci. Res.* **2002** 67(1):21-9). Brièvement, le stress oxydatif médié par l'oxyde nitrique et son métabolite toxique, le peroxynitrite, a été associé à la dégénérescence des neurones moteurs, notamment dans la sclérose amyotrophique latérale. Les astrocytes de la moëlle épinière répondent aux concentrations extracellulaires de peroxynitrite en adoptant un phénotype qui est cytotoxique pour les neurones moteurs. Dans ce modèle d'apoptose induite par le peroxynitrite, le composé 4-[[1-(oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium (Ia5) protège les neurones à plus de 60% à une concentration de 1 mM.

**REVENDICATIONS**

1. Composés répondant à la formule générale (I)



- 5 dans laquelle:

A représente C ou N,

B et D identiques ou différents sont choisis parmi N ou C, sous réserve que A et B ne représentent pas simultanément un atome d'azote,

R<sub>1</sub> représente

- 10 - soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alcynyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxy, hydroxy.
- 15 - soit un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes, et étant rattaché directement à l'atome d'azote en position 1 par une liaison simple ou par un groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, ou (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle,
- soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et les hétérocycles en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>),
- 20 aromatiques ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> identiques ou différents représentent chacun

- soit un atome d'hydrogène,
- soit un atome d'halogène,
- 25 - soit un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylCOOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylCOONa, perfluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, acyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcynyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylCOOH, (C<sub>6</sub>-

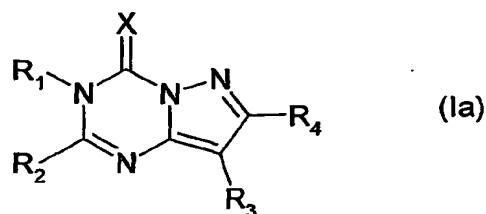
- $(C_{18})\text{arylCOONa}$ ,  $(C_6-C_{18})\text{aryl}(C_1-C_4)\text{alkyle}$ ,  $(C_1-C_6)\text{alkyl}(C_6-C_{18})\text{aryle}$ ,  
 $(C_5-C_{18})\text{hétéroaryle}$ ,  $(C_1-C_6)\text{alkyl}(C_5-C_{18})\text{hétéroaryle}$ ,  $(C_2-C_6)\text{alcényle}$   
 $(C_5-C_{18})\text{hétéroaryle}$ ,  $(C_2-C_6)\text{alcynyl}(C_5-C_{18})\text{hétéroaryle}$ ,  $\text{CH}(\text{OH})(C_6-$   
 $C_{18})\text{aryle}$ ,  $\text{CO}(C_6-C_{18})\text{-aryle}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-(C_6-C_{18})\text{aryle}$ ,  
 5  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-(C_6-C_{18})\text{aryle}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CONH-CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_p-(C_6-$   
 $C_{18})\text{aryle}$  avec  $n = 1$  à  $4$ ,  $m = 0$  à  $3$  et  $p = 0$  à  $2$ , dans lesquels un ou plusieurs  
 groupements  $-\text{CH}_2-$  peuvent être éventuellement remplacés par  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  
 10  $-\text{S}(\text{O})_2-$  ou  $-\text{NH}-$  et peuvent éventuellement être substitués par un ou  
 plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux  $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ , hydroxy, oxo,  
 $(C_6-C_{18})\text{aryl}(C_1-C_8)\text{alkyle}$ ,  $(C_6-C_{18})\text{aryle}$ , halogène, cyano, phosphate,  
 alkylphosphate, nitro, alkoxy,  $(C_5-C_{18})\text{hétéroaryle}$ ,  $(C_5-C_{18})\text{hétéroaryl}(C_1-$   
 $C_6)\text{alkyle}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONR}_x\text{R}_y$ ,  $\text{NR}_x\text{CONHR}_y$ ,  $\text{OR}_x$ ,  $\text{SR}_x$ ,  $\text{SOR}_x$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_x$ ,  $\text{COR}_x$ ,  
 $\text{COOR}_x$ ,  $\text{NR}_x\text{SO}_2\text{R}_y$  ou  $\text{NR}_x\text{R}_y$  dans lesquels (i)  $\text{R}_x$  et  $\text{R}_y$ , indépendamment  
 15 l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les groupes  
 $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ ,  $(C_3-C_6)\text{cycloalkyle}$ ,  $(C_6-C_{18})\text{aryle}$ ,  $(C_6-C_{18})\text{aryl}(C_1-C_4)\text{alkyle}$ ,  
 $(C_1-C_{12})\text{alkyl}(C_6-C_{18})\text{aryle}$ ,  $(C_3-C_6)\text{cycloalkyl}(C_6-C_{12})\text{aryle}$ ,  $(C_1-$   
 $C_6)\text{alcoxy}(C_1-C_6)\text{alkyle}$ ,  $(C_5-C_{12})\text{hétéroaryle}$  comportant 1 à 3 hétéroatomes,  
 $\text{OR}'$ ,  $\text{NR}'\text{R}''$  et  $\text{NHCOR}'\text{R}''$ ,  $\text{R}'$  et  $\text{R}''$ , indépendamment l'un de l'autre,  
 étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes  $(C_1-C_6)\text{alkyle}$ ,  
 20  $(C_3-C_6)\text{cycloalkyle}$ ,  $(C_6-C_{12})\text{aryle}$ , et les hétérocycles en  $(C_5-C_{12})$ ,  
 aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou (ii)  $\text{R}_x$  et  $\text{R}_y$  forment  
 ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6  
 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles  
 liaisons et/ou éventuellement interrompues par un atome d'oxygène, de  
 25 soufre ou d'azote,  
 - soit un groupe nitro, cyano,  $\text{OR}_x$ ,  $\text{SR}_x$ ,  $\text{SOR}_x$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_x$ ,  $\text{COR}_x$ ,  $\text{CONR}_x\text{R}_y$ ,  
 $\text{COOR}_x$ ,  $\text{NR}_x\text{COR}_y$ ,  $\text{NR}_x\text{SO}_2\text{R}_y$  ou  $\text{NR}_x\text{R}_y$  dans lesquels  $\text{R}_x$  et  $\text{R}_y$  sont tels que  
 définis précédemment,  
 - Etant entendu que dans la définition des groupements  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$ , les  
 30 groupements "aryles" peuvent être remplacés par des "hétérocycles" en  $\text{C}_4-$   
 $\text{C}_{10}$ , aromatique ou non, comportant de 1 à 3 hétéroatomes ;

$R_5$  représente

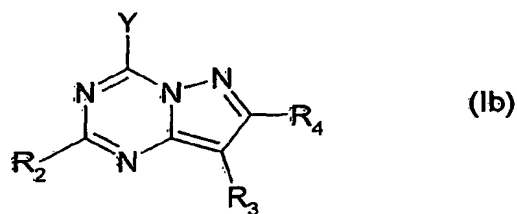
- soit un atome d'hydrogène,
- soit un groupe  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle  $(C_6-C_{12})$ aryle,  $(C_5-C_{12})$ hétéroaryle comportant 1 à 3 hétéroatomes,

- 5  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble avec les atomes qui les portent un cycle à 5 ou 6 chaînons qui peut contenir un autre hétéroatome choisi dans le groupe constitué par N, O et S, et dans laquelle
- si la liaison entre  $N_1$  et  $C_6$  est une liaison simple, alors la liaison entre  $C_6$  et  $R_8$  est une double liaison et  $R_8 = X$ , où  $X$  représente soit un atome d'oxygène ou de soufre,
- 10 soit un groupe  $NR_x$  dans lequel  $R_x$  est tel que défini ci-dessus,
- si la liaison entre  $N_1$  et  $C_6$  est une double liaison, alors la liaison entre  $C_6$  et  $R_8$  est une liaison simple et  $R_8 = Y$  où  $Y$  représente soit un atome d'halogène, soit un groupe  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_2-C_6)$ alcényle,  $(C_2-C_6)$ alcynyle,  $(C_1-C_6)$ alcoxy,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyle,  $OR_x$ ,  $SR_x$ ,  $SOR_x$ ,  $SO_2R_x$ ,  $NR_xCOR_y$ ,  $NR_xSO_2R_y$  ou  $NR_xR_y$  dans
- 15 lequel  $R_x$  et  $R_y$  sont tels que définis ci-dessus et  $R_1$  n'est pas présent,
- si la liaison entre A et B est une liaison simple, alors la liaison entre A et  $R_2$  est une double liaison et  $R_2 = X$  où  $X$  est tel que défini ci-dessus, et
- si la liaison entre A et B est une double liaison, alors la liaison entre A et  $R_2$  est une liaison simple,  $R_2$  est tel que défini précédemment et  $R_5$  n'est pas présent,
- 20 si la liaison entre  $C_4$  et D est une liaison simple, alors la liaison entre  $C_4$  et  $C_7$  est une double liaison,
- si la liaison entre  $C_4$  et D est une double liaison, alors la liaison entre  $C_4$  et  $C_7$  est une liaison simple, et D est un atome de carbone, ou bien D est un atome d'azote et  $R_6$  n'est pas présent,
- 25 et étant entendu que lorsque dans la formule (I), le cycle fusionné à 5 maillons est un imidazole, que A est un atome de carbone, et que B est un atome d'azote, alors  $C_4$  peut être remplacé par un atome d'azote pour que le cycle à 6 maillons ainsi formé soit une 1,2,4-triazine et que le bicycle ainsi formé soit une imidazotriazine,
- $X$ ,  $Y$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ayant la même signification que précédemment,
- 30 leurs formes tautomères, leurs isomères, diastéréoisomères et énantiomères, leurs prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs sels d'addition basiques ou acides

pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que lorsque les composés répondent à la formule (Ia)



5 ou (Ib)



alors

- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente  $OR_x$ , alors  $R_x$  est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- 10 - Lorsque, simultanément dans la formule (Ib) Y représente  $NR_xR_y$  et que  $R_x$  représente H, alors  $R_y$  est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente un groupement  $NR_xR_y$  dans lequel au moins l'un des groupements  $R_x$  ou  $R_y$  est choisi parmi les groupements phényle ou pyridyle, éventuellement substitués, alors  $R_3$  est différent d'un groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcynyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle et (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, ces derniers pouvant être éventuellement substitués.
- 15 - Lorsque  $R_3$  dans la formule (Ib) représente un groupement phényle ou pyridyle, éventuellement substitué, alors Y est différent de:  
 NHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)(CH<sub>2</sub>OMe), NHCH(Et)<sub>2</sub>, 2-éthylpipérid-1-yle, cyclobutylamino, N(Me)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(Et)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(Me)CH<sub>2</sub>cPr, N(Et)CH<sub>2</sub>cPr, N(Pr)CH<sub>2</sub>cPr, N(Me)Pr, N(Me)Et, N(Me)Bu, N(Me)propargyle, N(Et)propargyle, NHCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Me, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Et, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)Pr,
- 20



$N(CH_2CH_2OMe)CH_2cPr$ ,  $NHCH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $NHCH(cPr)_2$ ,  $N(CH_2CH_2OMe)_2$ ,  $N(Et)_2$ , cyclobutylamino.

5 - Lorsque  $R_3$  dans la formule (Ib) représente un groupement phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényne, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 2,3-dihydrobenzothiényne, indanyle, 1,2-benzopyranyle, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyle, tétralinyle, alors  $R_1$  dans la formule (Ia) est différent de H.

10 - Lorsque simultanément, dans la formule (Ib),  $R_3$  représente un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, que  $R_2$  représente alkyle ou hydrogène, et que Y représente un groupement  $NR_xR_y$ ,  $R_x$  étant choisi parmi un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alors  $R_y$  est différent de H ou d'un groupement alkyle, alcanoyle, carbamoyle ou *N*-alkylcarbamoyle.

15 - Lorsque  $NR_xR_y$  dans la formule (Ib) représente un groupement  $NH_2$  ou un groupement  $NH(C_1-C_4)alkyle$ , alors  $R_4$  est différent d'un atome d'hydrogène ou un groupement  $C_1-C_4 alkyle$ .

20 - Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente  $NHCH_3$ , que  $R_2$  représente  $CH_3$  et que  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, alors  $R_3$  est différent de benzyle, phényle, naphthyle, (2-naphthyl)méthyle, pentyle, benzoyle, propyne, pentén-1-yle, 2-furyle, 2-thiényne, 2-chlorophényle, 3-acétylphényle, 3-nitrophényle, 3-trifluorométhylphényle, 2-benzo[b]furyle, 2-benzo[b]thiényne, 2-chlorobenzoyle, 2-méthylaminobenzoyle, 4-méthoxybenzoyle, 3-trifluorométhylbenzoyle, furfuryle, (3-furyl)méthyle, (2-thiényl)méthyle, 2-hydroxypropyle, iodo, nitro, acétylamino, benzoylamino, et diéthylaminocarbonyle.

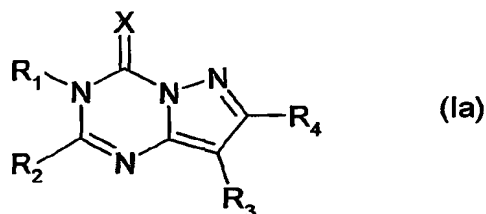
25 - Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente  $NHCH_3$ , que  $R_4$  représente H, et que  $R_3$  représente benzoyle ou iodo, alors  $R_2$  est différent de méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, thiométhyle, méthoxyméthyle, phényle, et 2-furyle.

30 - Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente  $NHCH_3$ , que  $R_4$  représente H, et que  $R_3$  représente benzyle ou 2-méthoxybenzyle, alors  $R_2$  est différent de méthyle, *n*-propyle, trifluorométhyle.

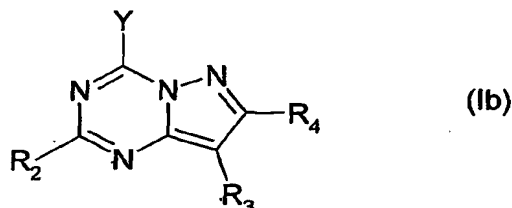
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R<sub>2</sub> représente méthyle ou n-propyle, alors R<sub>3</sub> est différent de iodo et benzoyle.
- Lorsque R<sub>4</sub> dans la formule (Ib) est un groupement 2-furyle, alors R<sub>3</sub> est  
5 différent d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle.
- Lorsque simultanément, dans les formules (Ia) et (Ib), R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène avec R<sub>2</sub> choisi parmi CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; que R<sub>3</sub> est choisi parmi H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (m)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CN, COOEt, Cl, I, ou Br; et que R<sub>4</sub> représente H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (o)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (p)CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, alors Y est différent de H, OH, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, n-  
10 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *iso*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, SH, SCH<sub>3</sub>, NH(*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) ou N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> et X est différent de O.
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R<sub>1</sub> représente H, R<sub>3</sub> représente Br ou H et que R<sub>2</sub> est choisi parmi H, CH<sub>3</sub> ou SCH<sub>3</sub> avec R<sub>4</sub> égal à C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou H, alors Y est différent de SCH<sub>3</sub>, NH(*n*-Pr), NH(*n*-Bu), N(Et)<sub>2</sub>, pipéridyle, OH, SH, O(*i*-Pr), CH<sub>3</sub>, SEt, OCH<sub>3</sub>, O(*n*-Pr).
- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R<sub>2</sub> représente CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-, Ph, Et, *n*-Pr, CH<sub>3</sub>, que Y représente NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)Ph, et que R<sub>4</sub> = H ou CH<sub>3</sub>, alors R<sub>3</sub> est différent de β-D-*glycero*-pentofuran-3'-ulos-1'-yl, 2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl, 2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl, 2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl-3',5'-bis(phosphate de dibenzyle), 2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate de  
15 benzyle cyclique, 2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl-3',5'-bisphosphate, 2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate cyclique.  
20

2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule (I) caractérisés en ce que A est un atome de carbone, et B et D des atomes d'azote, l'hétérocycle à 6  
25 maillons ainsi formé étant une triazine ou A représente un atome d'azote et B et C des atomes de carbone, l'hétérocycle à 6 maillons ainsi formé étant une pyridazine.

3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, répondant à la formule (Ia)



ou à la formule (Ib)



caractérisés en ce que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X et Y sont tels que définis dans la revendication 1

5 et

R<sub>4</sub> représente :

- soit un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, dans lesquels un ou
- 10 plusieurs groupements -CH<sub>2</sub>- peuvent être éventuellement remplacés par -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- ou -NH- et peuvent éventuellement être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, hydroxy, oxo, halogène, cyano, nitro, alkoxy,
- soit un groupe NR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre,
- 15 étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)aryle, et un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, lesdites formules (Ia) et (Ib) pouvant être entre elles des formes tautomères selon la définition de R<sub>1</sub>, de X et de Y sous réserve que :

- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente OR<sub>x</sub>, alors R<sub>x</sub> est obligatoirement
- 20 différent d'aryle et aralkyle,
- Lorsque, simultanément dans la formule (Ib) Y représente NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> et que R<sub>x</sub> représente H, alors R<sub>y</sub> est obligatoirement différent d'aryle et aralkyle.
- Lorsque Y dans la formule (Ib) représente un groupement NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> dans lequel au moins l'un des groupements R<sub>x</sub> ou R<sub>y</sub> est choisi parmi les groupements phényle

ou pyridyle, éventuellement substitués, alors  $R_3$  est différent d'un groupement ( $C_1$ - $C_{10}$ )alkyle, ( $C_2$ - $C_{10}$ )alcényle, ( $C_2$ - $C_{10}$ )alcynyle, ( $C_3$ - $C_8$ )cycloalkyle et ( $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl)( $C_1$ - $C_4$ )alkyle, ces derniers pouvant être éventuellement substitués.

5 - Lorsque  $R_3$  dans la formule (Ib) représente un groupement phényle ou pyridyle, éventuellement substitué, alors Y est différent de:  
NHCH( $CH_2CH_2OMe$ )( $CH_2OMe$ ), NHCH(Et)<sub>2</sub>, 2-éthylpipérid-1-yle, cyclobutylamino, N(Me) $CH_2CH=CH_2$ , N(Et) $CH_2CH=CH_2$ , N(Me) $CH_2cPr$ , N(Et) $CH_2cPr$ , N(Pr) $CH_2cPr$ , N(Me)Pr, N(Me)Et, N(Me)Bu, N(Me)propargyle, N(Et)propargyle, NHCH( $CH_3$ )CH( $CH_3$ ) $CH_3$ , N( $CH_2CH_2OMe$ ) $CH_2CH=CH_2$ ,  
10 N( $CH_2CH_2OMe$ )Me, N( $CH_2CH_2OMe$ )Et, N( $CH_2CH_2OMe$ )Pr, N( $CH_2CH_2OMe$ ) $CH_2cPr$ , NHCH( $CH_3$ ) $CH_2CH_3$ , NHCH( $cPr$ )<sub>2</sub>, N( $CH_2CH_2OMe$ )<sub>2</sub>, N(Et)<sub>2</sub>, cyclobutylamino.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et  
15 que  $R_2$  représente méthyle ou n-propyle, alors  $R_3$  est différent de iode et benzoyle.

- Lorsque  $R_3$  dans la formule (Ib) représente un groupement phényle, naphthyle, pyridyle, pyrimidyle, triazinyle, furanyle, thiényle, benzothiényne, benzofuranyle, 2,3-dihydrobenzofuranyle, 2,3-dihydrobenzothiényne, indanyle, 1,2-benzopyranyle, 3,4-dihydro-1,2-benzopyranyle, tétralinyle, alors  $R_1$  dans la  
20 formule (Ia) est différent de H.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib),  $R_3$  représente un hétérocycle directement attaché à la position 8 du cycle pyrazolotriazine, que  $R_2$  représente alkyle ou hydrogène, et que Y représente un groupement  $NR_xR_y$ ,  $R_x$  étant choisi  
25 parmi un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, alors  $R_y$  est différent de H ou d'un groupement alkyle, alcanoyle, carbamoyle ou N-alkylcarbamoyle.

- Lorsque  $NR_xR_y$  dans la formule (Ib) représente un groupement  $NH_2$  ou un groupement  $NH(C_1-C_4)$ alkyle, alors  $R_4$  est différent d'un atome d'hydrogène ou un groupement  $C_1-C_4$  alkyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente  $NHCH_3$ , que  $R_2$   
30 représente  $CH_3$  et que  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, alors  $R_3$  est différent de benzyle, phényle, naphthyle, (2-naphthyl)méthyle, pentyle, benzoyle, propyne,

pentén-1-yle, 2-furyle, 2-thiényle, 2-chlorophényle, 3-acétylphényle, 3-nitrophényle, 3-trifluorométhylphényle, 2-benzo[b]furyle, 2-benzo[b]thiényle, 2-chlorobenzoyle, 2-méthylaminobenzoyle, 4-méthoxybenzoyle, 3-trifluorométhylbenzoyle, furfuryle, (3-furyl)méthyle, (2-thiényl)méthyle, 2-hydroxypropyle, iodo, nitro, acétylamino, benzoylamino, et diéthylaminocarbonyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH<sub>3</sub>, que R<sub>4</sub> représente H, et que R<sub>3</sub> représente benzoyle ou iodo, alors R<sub>2</sub> est différent de méthyle, éthyle, *n*-propyle, *n*-butyle, thiométhyle, méthoxyméthyle, phényle, et 2-furyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente NHCH<sub>3</sub>, que R<sub>4</sub> représente H, et que R<sub>3</sub> représente benzyle ou 2-méthoxybenzyle, alors R<sub>2</sub> est différent de méthyle, *n*-propyle, trifluorométhyle.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), Y représente un groupement méthylamino, benzylamino, pyrrolidinyle, diméthylamino ou 1-pipérazinyle, et que R<sub>2</sub> représente méthyle ou *n*-propyle, alors R<sub>3</sub> est différent de iodo et benzoyle.

- Lorsque R<sub>4</sub> dans la formule (Ib) est un groupement 2-furyle, alors R<sub>3</sub> est différent d'un atome d'hydrogène ou d'un groupement (C<sub>1</sub>.C<sub>4</sub>)alkyle.

- Lorsque simultanément, dans les formules (Ia) et (Ib), R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène avec R<sub>2</sub> choisi parmi CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ou C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; que R<sub>3</sub> est choisi parmi H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (m)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CN, COOEt, Cl, I, ou Br; et que R<sub>4</sub> représente H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (o)CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (p)CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, alors Y est différent de H, OH, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *iso*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, SH, SCH<sub>3</sub>, NH(*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) ou N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> et X est différent de O.

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R<sub>1</sub> représente H, R<sub>3</sub> représente Br ou H et que R<sub>2</sub> est choisi parmi H, CH<sub>3</sub> ou SCH<sub>3</sub> avec R<sub>4</sub> égal à C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou H, alors Y est différent de SCH<sub>3</sub>, NH(*n*-Pr), NH(*n*-Bu), N(Et)<sub>2</sub>, pipéridyle, OH, SH, O(*i*-Pr), CH<sub>3</sub>, SEt, OCH<sub>3</sub>, O(*n*-Pr).

- Lorsque simultanément, dans la formule (Ib), R<sub>2</sub> représente CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-, Ph, Et, *n*-Pr, CH<sub>3</sub>, que Y représente NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)Ph, et que R<sub>4</sub> = H ou CH<sub>3</sub>, alors R<sub>3</sub> est différent de β-D-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl, 2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl, 2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl, 2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl-3',5'-

bis(phosphate de dibenzyle), 2'-déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate de benzyle cyclique, 2'-déoxy- $\beta$ -D-ribofuranosyl-3',5'-bisphosphate, 2'-déoxy- $\beta$ -D-xylofuranosyl-3',5'-phosphate cyclique.

- 5 4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que:

$R_1$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle,

$R_2$  représente soit un atome d'hydrogène ou de soufre, soit un groupe ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, soit un groupe trifluoro( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, soit un groupe amino, soit un groupe  $SR_x$  où  $R_x$

- 10 est tel que défini précédemment,

$R_3$  représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe nitro, ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, trifluoro( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, acyle, ( $C_2$ - $C_6$ ) alcényle, ( $C_2$ - $C_6$ ) alcynyle, ( $C_6$ - $C_{18}$ ) aryle,  $(CH_2)_nCONH-(CH_2)_m$  aryle,  $(CH_2)_nSO_2NH-(CH_2)_m$  aryle,  $(CH_2)_nCONH-CH(COOH)-(CH_2)_p$  aryle avec  $n = 1$  à  $4$ ,  $m = 0$  à  $3$  et

- 15  $p = 0$  à  $2$ ,  $NR'R''$  et  $NHCOR'R''$ ,  $R'$  et  $R''$ , indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène et les groupes ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, ( $C_3$ - $C_6$ ) cycloalkyle, ( $C_6$ - $C_{12}$ ) aryle, et les hétérocycles en ( $C_5$ - $C_{12}$ ), aromatiques ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes,

$R_4$  représente un atome d'hydrogène,

- 20 X représente un atome d'oxygène ou de soufre, et

Y représente soit un atome d'halogène, soit un groupe ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle, ( $C_2$ - $C_6$ ) alcynyle, phényle,  $OR_x$ ,  $SR_x$  ou  $NR_xR_y$  dans lequel  $R_x$  et  $R_y$  sont tels que définis ci-dessus.

- 25 5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que:

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, trifluorométhyle, amino ou thiométhyle,

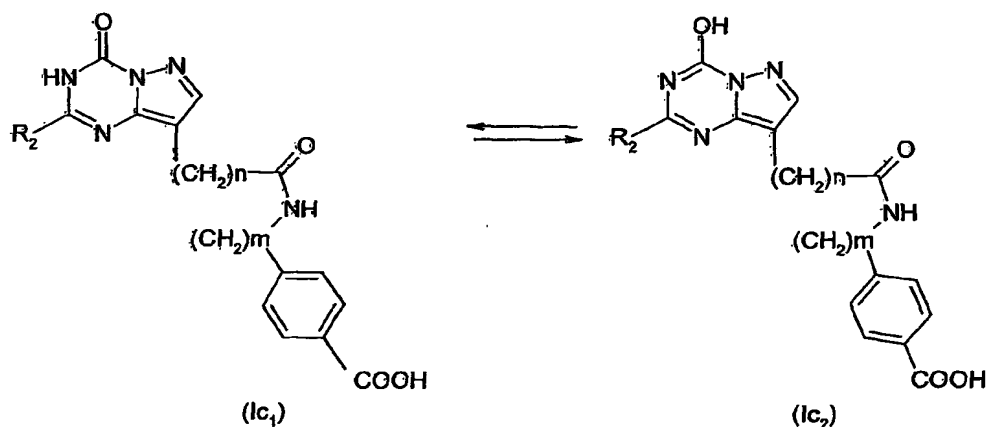
- 30  $R_3$  représente un atome d'iode, un groupe amino, nitro, acylamino, benzyle, 2-méthoxybenzyle, furfuryle, 3-furylméthyle, 2-thiénylméthyle, 3-thiénylméthyle, 2-

pyridylméthyle, 2-chlorobenzoyl -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COONa, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, benzoate d'éthyle, benzoate de sodium CH<sub>2</sub>=CHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, propyn-1-yle, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COONa, (CH<sub>2</sub>)CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-indole, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-CH(COOH)(CH<sub>2</sub>)indole, (CH<sub>2</sub>)CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH  
 5 ou (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH,

X représente un atome d'oxygène et

Y représente un groupe OH, SH, *N*-méthyl-*N*-phénylamino (NPhCH<sub>3</sub>), *N*-méthyl-*N*-(4-acylaminophényl)amino ou triazole.

- 10 6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce qu'ils répondent aux formules aux formules (Ic<sub>1</sub>) et (Ic<sub>2</sub>)



- dans lesquelles  $n = 1$  à  $4$ , et  $m = 0$  à  $2$ , de préférence  $R_2$  représente un atome d'hydrogène,  $n = 2$  et  $m = 0$ , ainsi que leur prodrogues, leurs bioprécurseurs et leurs  
 15 sels d'addition basique ou acide pharmaceutiquement acceptables.

7. Composés selon la revendication 6, caractérisés en ce que  $R_2$  représente un atome d'hydrogène,  $n = 1$  à  $2$  et  $m = 0$ .

- 20 8. 4-[[1-(oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propyl]amino]benzoate de sodium.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que Y représente un groupement méthylamino ou cyclopropylamino, R<sub>2</sub> représente un atome d'iode ou de soufre, un groupe méthyle, propyle, cyclopropyle, perfluoroéthyle, perfluoropropyle, trifluorométhyle, allyle, trifluorométhylvinyle, vinyl, 1-propynyle ou éthyne, R<sub>3</sub> est choisi parmi un atome d'iode, un groupe benzyle, 2-méthoxybenzyle, 2-fluorobenzyle, 2-bromobenzyle, furfuryle, 2-furylcarbonyle, 3-furylméthyle, 2-thiénylméthyle, 3-thiénylméthyle, 2-pyridylméthyle, 2-chlorobenzyle, cyclopentyle, et cyclohexyle et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de fluor.
10. Composés selon la revendication 3, caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène, Y représente un groupement OH ou NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou éventuellement un groupement alkyle de 1 à 3 carbones, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle substitué, et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou de fluor.
11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés en ce qu'ils sont choisis dans le groupe constitué par les composés suivants:
- 8-Iodo-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
8-Iodo-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
8-Iodo-4-(triazol-4-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
8-Acétamido-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
4-[(Hydroxy)[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]méthyl]benzoate de méthyle.  
8-[(2-Chlorophényl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
8-(2-Chlorobenzoyl)-4-(*N*-méthylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate d'éthyle.



3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate d'éthyle.

Acide 3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionique.

5 4-[[1-Oxo-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propyl]amino] benzoate de méthyle.

4-(Cyclopropylamino)-8-(2-fluorobenzoyl)-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-8-carboxylate d'éthyle.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]acrylate de *tert*-butyle.

3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionate de *tert*-butyle.

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-*D*-glycéro-pentofuran-3'-ulos-1'-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-[(3-Furyl)(hydroxy)méthyl]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(3-Furylméthyl)-2-*n*-propyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

20 2-Trifluorométhyl-8-(3-furylméthyl)-4-(cyclopropylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Thiométhyl-8-(3-furylméthyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

8-(3-Furylméthyl)-4-(*N*-méthylamino)-2-*n*-propyl-pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Trifluorométhyl-8-cyclopentyl-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

25 2-Pentafluoroéthyl-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-Cyclopropylamino)-2-trifluorométhyl-8-(2-méthoxybenzyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

4-(*N*-Cyclopropylamino)-8-(2-méthoxybenzyl)-2-*n*-propylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

2-Iodo-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 2-Bromo-8-(2-méthoxybenzyl)-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 8-[(Hydroxy)(2-thiényle)méthyle]-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propylpyrazolo  
 [1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 8-(2-Chlorobenzoyl)-2-trifluorométhyle-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 5 triazine.  
 8-(2-Chlorobenzoyl)-2-pentafluoroéthyle-4-(*N*-méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 triazine.  
 8-(2-Chlorobenzoyl)-2-trifluorométhyle-4-(*N*-cyclopropylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-  
 1,3,5-triazine.  
 10 4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)-2-*n*-propyl-8-(2-thiényle)méthylepyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 triazine.  
 4-(*N*-Méthylamino)-2-*n*-propyl-8-[(2-thiényle)méthyle]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 4-(*N*-Méthylamino)-2-trifluorométhyle-8-[(2-thiényle)méthyle]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-  
 triazine.  
 15 4-(*N*-Cyclopropylamino)-2-trifluorométhyle-8-[(2-thiényle)méthyle]pyrazolo[1,5-*a*]-  
 1,3,5-triazine.  
*N*-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyle]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-  
 1,3,5-triazin-8-yle]propionamide.  
 3-[4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)-*N*-[3-(2-  
 20 oxopyrrolidin-1-yle)propyle]propionamide.  
*N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyle]-3-[4-(*N*-méthyl-*N*-  
 phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle]propionamide.  
 Acide 3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)propionique.  
 3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle]acrylate d'éthyle.  
 25 4-[(Hydroxy)[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)méthyle]benzoate de sodium.  
 4-[[1-(Oxo)-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)propyle]amino]benzoate de  
 sodium.  
 4-[2-(4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)éthylsulfonylamino]benzoate de  
 sodium.  
 30 4-[1-Oxo-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yle)propylamino]benzoate  
 de sodium.

- 4-[1-Oxo-3-(2-*n*-propyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]  
benzoate de sodium.
- 4-[1-Oxo-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propylamino]  
benzoate de sodium.
- 5 *N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[2-(Indol-3-yl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[1-(Carboxyl)-2-(indol-3-yl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
- 10 *N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
*N*-[2-(4-Hydroxyphényl)éthyl]-3-(2-trifluorométhyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.
- 15 *N*-[1-(Carboxyl)-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propanamide.  
4-(*N*-Méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
2-(4-Méthylbenzyl)-8-(2-oxohept-3-yl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 20 8-(2-Hydroxy-6-phénylhex-3-yl)-2-(3,4-diméthoxybenzyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
Erythro-8-(2-hydroxy-3-nonyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
Erythro-4-amino-8-(2-hydroxy-3-nonyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
4-[[3-(1-Méthyl-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)-1-(Oxo)propyl]amino]  
benzoate de sodium.
- 25 8-Benzoyl-2-cyclopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*N*-[2-(3,4-Dihydroxyphényl)éthyl]-3-(4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)propionamide.  
3-[4-Oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]  
propionamide.
- 30

- N*-[2-Hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl]-3-[4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]propionamide.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 5 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophénylamino)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)-4-[(*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophénylamino)]pyrazolo
- 10 [1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 4-Amino-8-(2'-déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 8-(2'-Déoxy-β-D-xylofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 15 4-amino-2-fluoro-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-amino-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 2-fluoro-8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl] pyrazolo
- 20 [1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 8-[*trans*-2,*trans*-3-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)cyclopent-4-enyl] pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- (1*S*,4*R*)-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[4-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-èn-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 25 *cis*-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[4-(hydroxyméthyl)cyclopent-2-èn-1-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 4-amino-7-chloro-8-(β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-3',5'-cyclophosphate.
- [2-[2-amino-4-(4-méthoxyphénylthio)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl]ethoxy]methylphosphonate de *bis*-(2,2,2-trifluoroéthyl).
- 30 4-amino-8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
 2-amino-8-(3'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
 4-amino-2-chloro-8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
*cis*-2-amino-4-(cyclopropylamino)-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 4-amino-8-(2',3'-didéoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 4-amino-8-(2',3'-didéoxy-2'-fluoro-arabinosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 2-amino-8-[4-acétyloxy-3-(acétyloxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 4-amino-2-chloro-8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 4-amino-8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 8-(2'-déoxy-2'-fluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
 S-[[4-amino-8-(5'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine]-5'-yl]methionine (bioisostere de la S-adenosylmethionine).  
 2-amino-4-[(4-bromo-2-thiényl)méthoxy]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 (R)-4-benzylamino-2-[1-(hydroxyméthyl)propylamino]-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 (S)-4-benzylamino-2-[1-(hydroxyméthyl)propylamino]-8-isopropylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 2'-(butyryl)-4-(*N*-butyrylamino)-8-(β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-3',5'-cyclophosphate.  
*cis*-2,4-diamino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
*cis*-2-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*cis*-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*cis*-4-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
 (1'S,2'R)-2-amino-8-[[1',2'-bis(hydroxyméthyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

- (1'S,2'R)-8-[[1',2'- *bis*(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- (1'S,2'R)-4-amino-8-[[1',2'- *bis*(hydroxymethyl)cycloprop-1'-yl]methyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 5 2-amino-8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
4-amino-8-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.  
2-amino-8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
4-amino-8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 10 8-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)butyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
2-amino-8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
4-amino-8-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxyméthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 15 valinate de 2-[(2-amino-4-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)méthoxy]éthyl.  
8-(2',3'-didéoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
8-(2',3'-didéoxy-2',2'-difluoro-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 20 8-(2'-déoxy-β-D-ribofuranosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
[2-(4-aminopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)ethoxy]methylphosphonate de *bis*-(pivaloyloxyméthyl).  
[2-(4-aminopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-8-yl)ethoxy]methylphosphonate de sodium.  
4-Amino-8-[2-[[*bis*(pivaloyloxyméthyl)phosphonyl]methoxy]éthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.
- 25 *cis*-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*cis*-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-oxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.  
*cis*-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-thioxopyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.
- 30

*cis*-2-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

*cis*-4-amino-8-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 5 8-[[[(3R,4R)-3-hydroxy-4-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one.

4-amino-8-[[[(3R,4R)-3-hydroxy-4-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]méthyl]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine.

- 10 12. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 en tant que médicament destiné à traiter ou prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale notamment la vieillesse, la sénilité, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose amyotrophique latérale, les scléroses multiples, la maladie de Huntington, le syndrome de Down, les accidents
- 15 vasculaires cérébraux, les neuropathies périphériques, les rétinopathies (notamment la rétinite pigmentaire), les maladies à prions (notamment les encéphalopathies spongiformes de type maladie de Creutzfeldt-Jakob), les traumatismes (accidents au niveau de la colonne vertébrale, compression du nerf optique suite à un glaucome, ...)
- 20 ou encore les troubles neuronaux causés par l'action de produits chimiques et les lésions des nerfs comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament destiné à augmenter les taux intracellulaires de
- 25 GMPc par l'inhibition d'une phosphodiesterase ou de la hème oxygénase pour traiter ou prévenir chez un mammifère des maladies centrales ou périphériques comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

- 30 14. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition d'une phosphodiesterase

de type 2 ou 4 pour traiter ou prévenir chez un mammifère des maladies centrales ou périphériques choisies parmi les maladies inflammatoires, les bronchopathies chroniques obstructives, les rhinites, la démence, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les infections  
5 (notamment virale), les maladies autoimmunes, les scléroses multiples (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida, la maladie de Crohn, l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde, l'obésité, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les défauts de l'attention, la fibromyalgie, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer,  
10 le diabète, la sclérose amyotrophique, les scléroses multiples, les démences des corps de Lewy, les affections avec spasmes telle que l'épilepsie, la fibromyalgie, les pathologies du système nerveux central liées à la sénescence, les troubles de la mémoire, et d'autres désordres psychiatriques comprenant l'administration à ce mammifère d'une quantité efficace d'un composé selon l'une quelconque des  
15 revendications 1 à 11.

15. Utilisation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 en tant que médicament, notamment en tant que médicaments antimicrobiens, antiviraux, anticancéreux, ou encore doués d'effets cardiovasculaires.

20

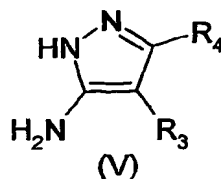
16. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, associé à un véhicule ou à un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

25 17. Procédé de préparation d'un composé de formules (Ia) ou (Ib) selon la revendication 3, dans lesquels  $R_1=H$ , caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

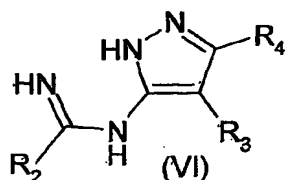
a) réaction d'un composé de formule générale (V)



87

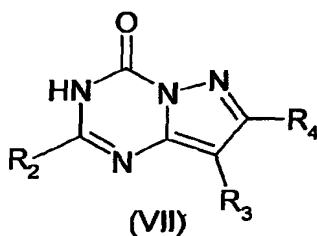


dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 3, avec un composé  
un groupe de formule  $R_2C(GP)=NH$  dans laquelle  $R_2$  est tel que défini dans la  
revendication 3 et GP représente un groupe partant, pour obtenir un composé de  
5 formule (VI)

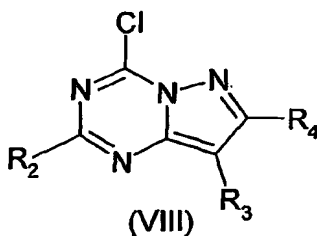


b) réaction du composé de formule (VI) avec un diélectrophile pour obtenir un  
composé de formule (Ia) ou (Ib).

10 18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que lors de l'étape a), on  
fait réagir le composé de formule (V) avec un imidate de formule  $R_2(OMe)=NH.HCl$   
et lors de l'étape b), on fait réagir le composé obtenu en a) avec un carbonate d'éthyle  
pour obtenir un composé de formule (VII)



15 que l'on peut éventuellement faire réagir avec de l'oxychlorure de phosphore et une  
amine tertiaire pour obtenir un composé de formule (VIII)



que l'on peut, si on le souhaite, faire réagir avec une amine de formule  $\text{HNR}_x\text{R}_y$  pour obtenir un composé de formule (Ib) dans lequel  $\text{Y}=\text{NR}_x\text{R}_y$ .

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que lorsque Y représente un groupe *N*-méthyl-*N*-phénylamino, alors on traite le composé (Ib) par un hydroxyde pour obtenir un composé de formule (Ib) dans lequel  $\text{Y}=\text{OH}$ .

20. Utilisation des composés suivants :

8-(1-hydroxypropyl)-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxylate d'éthyle, 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-phénylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-(*N*-méthylamino)-8-(prop-1-ynyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)-8-(β-D-glycéro-pentofuran-3'-ulosyl)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-(méthylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-[4-(*N,N*-diméthylaminophényl)]pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one, 2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one, 2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one, 2-thiométhylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one, 2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 2-méthyl-4-[*N*-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)amino]-8-nitropyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-amino-4-[*N*-(4-aminophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-acétamido-4-[*N*-(4-acétamidophényl)-*N*-méthylamino]-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-iodo-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-[(hydroxy)(phényl)méthyl]-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-benzyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, 8-benzoyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine, *N,N*-diéthyl-2-méthyl-4-(*N*-méthyl-*N*-phénylamino)pyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine-6-carboxamide, 8-benzyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one et 8-benzoyl-2-méthylpyrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-4-one pour la préparation d'un médicament destiné à augmenter la sécrétion d'un ou de plusieurs facteurs

neurotrophiques pour traiter ou prévenir des pathologies impliquant une dégénérescence neuronale.



A

B

Grossissement : A et B x 250.

Figure 1

BEST AVAILABLE COPY